



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07J 1/00 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년05월14일
 (11) 등록번호 10-0717897
 (24) 등록일자 2007년05월07일

(21) 출원번호	10-2001-7012156	(65) 공개번호	10-2002-0003217
(22) 출원일자	2001년09월24일	(43) 공개일자	2002년01월10일
심사청구일자	2005년03월23일		
번역문 제출일자	2001년09월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/007883	(87) 국제공개번호	WO 2000/56757
국제출원일자	2000년03월23일	국제공개일자	2000년09월28일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 캐나다, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리비아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 캐나다, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프리스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장

60/126,056	1999년03월23일	미국(US)
60/140,028	1999년06월16일	미국(US)
09/414,905	1999년10월08일	미국(US)
60/164,048	1999년11월08일	미국(US)

(73) 특허권자

홀리스-에덴 패마슈티칼즈, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 92121 샌디에이고 제네시 애비뉴 9333 슈트 200

(72) 발명자

알렘클라렌스나타니엘
 미국캘리포니아92122샌디에고몬트로스웨이8960

프링키제임스마틴

미국캘리포니아92192샌디에고피.오.박스927420

디카르발로루이스다니엘도스앙조스
포르투칼피-2480102세이잘파이오파이레스루아페레라드가스트로
엔°28알°씨이에스큐.

혜기월리암
포르투칼피-295065656팔멜라카바나스루아죄오안토니오모인호엔°43

프렌더가스트패트릭티.
아일랜드컨츄리킬데어스트라팬베이부시

리딩크리스토피엘.
미국캘리포니아92112-3511샌디에고피.오.박스12511

타딕콘다크루파카풀
미국매릴랜드20879게이터스부르그박스베리테라스7510

베르논러셀닐
미국캘리포니아92345오크힐스파밍تون스트리트13989#2345

(74) 대리인 박장원

(56) 선행기술조사문헌
ep289327 us 5837269

심사관 : 조명선

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 면역 조절용 스테로이드, 특히 16 α -브로모에피안드로스테론의 헤미하이드레이트

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 스테로이드, 예컨대 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트와 한가지 이상의 부형제를 포함하는 조성물을 제공하고, 이 때 조성물은 통상적으로 약 3% 미만의 물을 함유한다. 본 조성물은 개선된 약리적 배합물을 제조하는데 유용하다. 또한 본 발명은 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온의 동족체와 같은 스테로이드 화합물의 간헐적인 투여 방법과 그러한 투여 양생법에 유용한 조성물을 제공한다. 본 발명은 추가로 특정한 스테로이드 및 스테로이드 동족체를 이용하여 대상물에서 병원체(바이러스)의 복제를 저해하고, 면역 조절 악화와 관련된 징후를 개선시키며 면역 반응을 조절하는 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 면역 조절성 조성물과 배합물의 제조 방법 및 그 용도를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트.

청구항 2.

청구항 2은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

(1) 시차 주사 열량 분석에 의하여 측정시 약 100°C +/- 2°C의 흡수 흡열 개시, (2) 푸리에(Fourier) 변환 적외선 흡수 분광기로 측정시 약 1741 cm^{-1} 과 1750 cm^{-1} 에서의 두 개의 카르보닐 흡수 밴드, (3) 칼 피셔(Karl Fisher) 적정으로 측정시 약 2.4 % w/w 내지 약 2.6 % w/w의 수분 함량, 및 (4) Cu-Ka 조사를 이용하여 측정시, 약 17.8 °+/- 0.2 °, 23.8 °+/- 0.2 °, 24.2 °+/- 0.2 °, 26.9 ~ 27.2 °+/- 0.2 °, 28.6 °+/- 0.2 °, 30.1 °+/- 0.2 ° 및 32.2 °+/- 0.2 ° 세타의 세타값 (Theta value)에서의 하나 이상의 XRD 피크 중에서 한 가지 이상의 특징을 갖는, 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트.

청구항 3.

16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트 및 인간 약제 용도 또는 수의학적 용도에 적합한 부형제를 함유하는 조성물.

청구항 4.

제3항에 있어서, 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트 3 mg 내지 1000 mg을 함유하는 단위 투여 형태의 조성물.

청구항 5.

제3항 또는 제4항에 있어서, 타블렛, 캡슐, 로젠지, 용액, 혼탁액, 젤 또는 콜로이드 형태인 단위 투여 조성물.

청구항 6.

제3항 또는 제4항에 있어서, 타블렛, 캡슐, 로젠지, 용액, 혼탁액, 젤 또는 콜로이드 형태 상기 단위 투여량이 환자에게 경구 투여, 비경구 투여, 구강(buccal) 투여 또는 설하 투여하기에 적절한 것인 단위 투여 조성물.

청구항 7.

청구항 7은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온 및 C1-C6 알코올을 함유하는 용액을 물과 접촉시키는 것을 포함하는 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트의 제조 방법.

청구항 8.

청구항 8은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제7항에 있어서, C1-C6 알코올이 에탄올인 방법.

청구항 9.

청구항 9은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제7항에 있어서, 상기 용액은 5-25% w/w의 물, 30-45% w/w의 에탄올 및 30-45% w/w의 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온을 함유하는 것인 방법.

청구항 10.

청구항 10은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제7항에 있어서, 상기 용액은 18-22% w/w의 물, 37-43% w/w의 에탄올과 약 37-43% w/w의 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온을 함유하는 것인 방법.

청구항 11.

청구항 11은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제10항에 있어서, 상기 용액은 온도가 약 20°C 내지 약 45°C인 방법.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

평균 입자 크기 0.01 내지 200 μM 로 분쇄된 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트.

청구항 16.

청구항 16은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

평균 입자 크기 0.1 내지 10 μM 로 분쇄된 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트.

청구항 17.

활성 성분으로 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트를 함유하는 바람직하지 못한 면역 반응 또는 면역 억제 증상을 갖거나 이에 민감한 환자의 치료용 조성물로서, 상기 바람직하지 못한 면역 반응 및 면역 억제 증상 중 하나 이상이 (1) 바이러스 감염, 세포내 박테리아 감염, 세포외 박테리아 감염, 진균 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물 기생충 감염, 및 다세포성 기생충 감염 중에서 선택된 병원체 감염, (2) 자가 면역 질환, (3) 악성암 또는 전암(pracancer), (4) 화학적 요법, 방사선 치료, 면역 억제 치료, 항감염제 치료, 상체, 화상, 면역 억제 분자의 존재, 위장 자극 또는 염증, 또는 (5) 이들의 조합 중에서 선택된 것과 관련된 것인 조성물.

청구항 18.

청구항 18은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제17항에 있어서, 상기 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 악성암 또는 전암과 관련된 것인 조성물.

청구항 19.

청구항 19은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제18항에 있어서, 상기 악성암 또는 전암이 난소암, 유방암, 전립선암, 양성전립선 과다증식, 신경 아교종, 림프종, 백혈병, 결장암, 육종, 비(非)소세포성 폐암, 기관지유래암종, 신세포 암, 신세포암종, 흑색종, 이자 또는 위 샘암종, 인간 유두종(乳頭腫)바이러스와 관련된 경부상피내종양, 자궁경부암, 간암, 피부 T-세포 림프종 또는 인후, 식도, 위, 창자, 결장, 난소, 폐, 유방 또는 중추신경계에서 발생하는 암 또는 전암인 조성물.

청구항 20.

제17항에 있어서, 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 바이러스 감염, 세포내 박테리아 감염, 세포외 박테리아 감염, 진균 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물 기생충 감염 또는 다세포성 기생충 감염과 관련된 것인 조성물.

청구항 21.

청구항 21은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제20항에 있어서, 상기 바이러스 감염, 세포내 박테리아 감염, 세포외 박테리아 감염, 진균 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물 기생충 감염, 및 다세포성 기생충 감염이 레트로바이러스, 토가바이러스, 플라비바이러스, 헤파드나바이러스, 헤르페스바이러스, 파필로마바이러스, HIV-1, HIV-2, HIV-6, HIV-8, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, HSV-1, HSV-2, CMC, 대장균, 혜모필러스, 레지오넬라 뉴모니아, 리스테리아, 미코플라스마, 네이세리아, 슈도모나스, 리케트시아, 살모넬라, 시겔라, 스트렙토코커스, 스타필로코커스, 예시니아, 뉴모시스티스, 칸디다, 크립토코커스, 아스페길러스, 크립토스포리디움, 톡소플라스마, 트리코모나스, 클라미디아, 뉴모시스티스, 트리파노소마, 레이시우마니아, 플라스모디움, 위장 연총, 마으크로스포리디움 기생충, 또는 이소포룸 기생충으로 이루어진 군, 종 또는 속 중에서 선택된 것에 의하여 유발된 것인 조성물.

청구항 22.

청구항 22은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제21항에 있어서, 항바이러스제, 항균제, 항진균제, 또는 항기생충제를 임의적으로 함유하는 조성물.

청구항 23.

청구항 23은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제22항에 있어서, 상기 항바이러스제, 항균제 또는 항진균제가 역전사효소 억제제, 프로테아제 억제제, 항생제, 융합 억제제, 감마-인터페론, 아만타딘, 리만타딘, 리바비린, 클로로퀸 또는 클로로퀸 유사체인 조성물.

청구항 24.

청구항 24은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제22항에 있어서, 상기 항바이러스제가 AZT, 3TC, D4T, ddI, ddC, 아데포비어 디피복실, 9-[2-(R)-[[[비스[[((이소프로록시카르보닐)-옥시]메톡시]포스피노일]메톡시]프로필]아데닌, (R)-9-[2-(포스포노메톡시)프로필]아데닌, 아데포비어, 인디나비어, 넬피나비어, 리토나비어, 클릭시반, 시콰나비어, 및 하이드록시우레아로 이루어진 군 중에서 선택된 것인 조성물.

청구항 25.

청구항 25은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제22항에 있어서, 상기 항균제 또는 항진균제가 암포테리신 B, 플루코나졸, 클로트리마졸, 아소니아지드, 다프손, 리팜핀, 시클로세린, 에리트로마이신, 테트라사이클린 항생제, 반코마이신, 에탐부톨, 피라지나미드, 임의적으로 시프로플록사신 및 노르플록사신 중에서 선택된 플루오로튀놀론, 세팔로스포린 항생제, 임의적으로 스트렙토마이신, 카나마이신 및 토브라마이신 중에서 선택된 β -락탐 항생제 또는 아미노글리코사이드 항생제 중에서 선택된 것인 조성물.

청구항 26.

제17항에 있어서, 상기 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 염증과 관련된 것인 조성물.

청구항 27.

제26항에 있어서, 상기 염증은 낭성섬유증 환자에서 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증, 아토피성 천식, 알레르기성 호흡기 질환, 알레르기성 비염, 기도과만반응에서 상피하 섬유증, 만성부비동염, 무계절 알레르기성 비염, 크론병, 궤양결장염, 염증성 장질환 또는 섬유성 폐렴인 것인 조성물.

청구항 28.

청구항 28은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제17항에 있어서, 상기 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 자가 면역 질환과 관련된 것인 조성물.

청구항 29.

청구항 29은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제28항에 있어서, 상기 자가 면역 질환이 전신성 루프스 홍반 발진, 골다공증, 다발성 경화증, 근무력증, 그라비스, 그레이브 병, 류마티스 관절염 또는 골관절염인 조성물.

청구항 30.

청구항 30은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제17항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 간헐적 투약 프로토콜에 의하여 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 31.

청구항 31은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제30항에 있어서, 상기 환자가 포유류인 조성물.

청구항 32.

청구항 32은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

활성 성분으로서 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트를 함유하는, 환자 내에서 Th1 면역 반응 또는 Th2 면역 반응을 촉진시키는 사이토카인 또는 인터루킨 조절을 위한 조성물.

청구항 33.

청구항 33은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제28항에 있어서, 상기 사이토카인 또는 인터루킨이 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, γ IFN 또는 TNF α 인 조성물.

청구항 34.

청구항 34은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제33항에 있어서, 상기 사이토카인 또는 인터루킨이 IL-12인 조성물.

청구항 35.

청구항 35은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제33항에 있어서, 상기 사이토카인 또는 인터루킨이 IL-1인 조성물.

청구항 36.

청구항 36은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제33항에 있어서, 상기 사이토카인 또는 인터루킨이 IL-6인 조성물.

청구항 37.

청구항 37은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제33항에 있어서, 상기 사이토카인 또는 인터루킨이 IL-10인 조성물.

청구항 38.

청구항 38은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제33항에 있어서, 상기 사이토카인 또는 인터루킨이 TNF α 인 조성물.

청구항 39.

청구항 39은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제32항 내지 제38항에 있어서, 간헐적 투약 프로토콜에 의하여 투여되고, 상기 환자가 포유류인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 40.

청구항 40은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

활성성분으로 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트를 함유하는, Lin $^-$ HLA-DR $^+$ CD123 $^+$ 수지상 세포, Lin $^-$ HLA-DR $^+$ CD11c $^+$ 수지상 세포, CD8 $^+$ CD16 $^+$ CD38 $^+$ 림포카인 활성화된 킬러 세포, CD8 $^-$

CD16⁺CD38⁺ 림포카인 활성화된 킬러 세포, CD8⁺CD16⁺ 천연 킬러 세포, 환자에서 항체 의존 세포 매개 세포독성을 매개하는 CD8⁻CD16⁺ 세포, 환자에서 항체 의존 세포 매개 세포독성을 매개하는 CD8⁺CD16⁺ 세포, 환자의 CD45RA⁺ T-세포 또는 CD45⁺RO⁺ T-세포의 강화를 위한 조성물.

청구항 41.

청구항 41은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제40항에 있어서, 상기 환자가 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응을 갖고, 상기 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응 중 하나 이상이 (1) 바이러스 감염, 세포내 박테리아 감염, 세포외 박테리아 감염, 진균 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물 기생충 감염, 및 다세포성 기생충 감염 중에서 선택된 병원체 감염, (2) 자가 면역 질환, (3) 악성암 또는 전암(pracancer), (4) 화학적 요법, 방사선 치료, 면역 억제 치료, 항감염제 치료, 상체, 화상, 면역 억제 분자의 존재, 위장 자극 또는 염증, 또는 (5) 이들의 조합 중에서 선택된 것과 관련된 것인 조성물.

청구항 42.

청구항 42은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제40항 또는 제41항에 있어서 간헐적 투약 프로토콜을 사용하여 환자에게 투여되고, 환자가 포유류인 조성물.

청구항 43.

청구항 43은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제40항 또는 제41항에 있어서, 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 악성암 또는 전암과 관련된 것인 조성물.

청구항 44.

청구항 44은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제43항에 있어서, 상기 악성암 또는 전암이 난소암, 유방암, 전립선암, 양성전립선 과다증식, 신경 아교종, 림프종, 백혈병, 결장암, 육종, 비(非)소세포성 폐암, 기관지유래암종, 신세포 암, 신세포암종, 흑색종, 이자 또는 위 샘암종, 인간 유두종(乳頭腫)바이러스와 관련된 경부상피내종양, 자궁경부암, 간암, 피부 T-세포 림프종 또는 인후, 식도, 위, 창자, 결장, 난소, 폐, 유방 또는 중추신경계에서 발생하는 암 또는 전암인 조성물.

청구항 45.

청구항 45은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제40항 또는 제41항에 있어서, 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 바이러스 감염, 세포내 박테리아 감염, 세포외 박테리아 감염, 진균 감염 또는 효모 감염인 조성물.

청구항 46.

청구항 46은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제45항에 있어서, 상기 바이러스 감염, 세포내 박테리아 감염, 세포외 박테리아 감염, 진균 감염 또는 효모 감염이 레트로바이러스, 플라비바이러스, 파필로마바이러스, HIV-1, HIV-2, HIV-6, HIV-8, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, HSV-1, HSV-2, CMC, 대장균, 레지오넬라 뉴모니아, 리스테리아, 미코플라스마, 네이세리아, 슈도모나스, 리케트시아,

살모넬라, 시겔라, 스트렙토코커스, 스타필로코커스, 예시니아, 트리코모나스, 클라미디아, 뉴모시스티스, 칸디다, 크립토코커스, 아스페길러스, 크립토스포리디움, 톡소플라스마 및 뉴모시스티스로 이루어진 군, 종 또는 항 중에서 선택된 것에 의하여 유발된 것인 조성물.

청구항 47.

청구항 47은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제40항 또는 제41항에 있어서, 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 염증과 관련된 것인 조성물.

청구항 48.

청구항 48은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제47항에 있어서, 상기 염증이 낭성섬유증 환자에서 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증, 아토피성 천식, 알레르기성 호흡기 질환, 알레르기성 비염, 기도과만반응에서 상피하 섬유증, 만성부비동염, 무계절 알레르기성 비염, 크론병, 궤양결장염, 염증성 장질환 또는 섬유성 폐렴인 것인 조성물.

청구항 49.

청구항 49은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 면역 억제 증상 또는 바람직하지 못한 면역 반응이 자가 면역 질환과 관련된 것인 조성물.

청구항 50.

청구항 50은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제49항에 있어서, 상기 자가 면역 질환이 전신성 루프스 홍반 발진, 골다공증, 다발성 경화증, 근무력증, 그라비스, 그레이브 병, 류마티스 관절염 또는 골관절염인 조성물.

청구항 51.

청구항 51은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

활성 성분으로서 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 헤미하이드레이트를 함유하는, 환자의 Th1 면역 반응을 강화시키거나 환자의 선천적 면역을 조절하기 위한 조성물.

청구항 52.

청구항 52은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제46항에 있어서, 상기 환자가 선천적 면역 억제 증상 또는 억제된 Th1 면역 반응을 갖는 환자인 조성물.

청구항 53.

청구항 53은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온을 유효성분으로서 함유하는 환자의 혈액 중에서 호중구, 수지상 세포, 단핵세포, 매크로파지 또는 NK 세포의 수를 증가시키기 위한 조성물.

청구항 54.

청구항 54은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 53 항에 있어서, 환자가 선천성 면역억제 증상 또는 억제된 Th1 면역 응답을 나타냄을 특징으로 하는 조성물.

청구항 55.

청구항 55은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 54 항에 있어서, 선천성 면역억제 증상 또는 억제된 Th1 면역 응답이 바이러스 감염, 세포내 세균 감염, 세포외 세균 감염, 진균 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생동물 기생충, 다세포 기생충, 자기면역 질환, 암, 전암, 화학요법, 방사능 요법, 면역억제요법, 항감염제 요법, 상처, 화상, 면역억제성 분자의 존재 또는 이들의 조합과 연관되어 있는 것인 조성물.

청구항 56.

청구항 56은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 55 항에 있어서, 환자가 화학요법, 방사능 요법, 면역억제요법 또는 항감염제 요법과 연관된 선천성 면역억제 증상 또는 억제된 Th1 면역 응답을 나타내거나 그러한 증상이 진전되고 있는 환자임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 57.

청구항 57은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 56 항에 있어서, 선천성 면역억제 증상 또는 억제된 Th1 면역 응답이 화학요법, 방사능 요법 또는 면역억제요법과 연관되어 있고, 여기서 상기 요법은 아드리아마이신 치료, 시스플라틴 치료, 미토마이신 C 치료, 암포테리신 B 치료, γ-방사능 요법, 바이러스 감염 또는 암에 대한 뉴클레오시드 유사체 치료, 사이클로스포린 치료 및 코르티코스테로이드 치료 중에서 임의로 선택된 것인 조성물.

청구항 58.

청구항 58은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 53 항, 제 54 항 또는 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서, 수지상 세포가 Lin⁻HLA-DR⁺ CD123⁺ 수지상 세포 또는 Lin⁻ HLA-DR⁺ CD11c⁺ 수지상 세포인 조성물.

청구항 59.

삭제

청구항 60.

삭제

청구항 61.

삭제

청구항 62.

삭제

청구항 63.

삭제

청구항 64.

삭제

청구항 65.

삭제

청구항 66.

삭제

청구항 67.

삭제

청구항 68.

삭제

청구항 69.

삭제

청구항 70.

삭제

청구항 71.

삭제

청구항 72.

삭제

청구항 73.

삭제

청구항 74.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은, 예컨대 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온(16 α -브로모에피안드로스테론 또는 이후 "BrEA") 및 그 신규한 동족체와 같은 스테로이드를 제조하고 이용하는 방법에 관한 것이다. 이 스테로이드는, 면역 조절자로서의 그 용도를 포함하여, 수 많은 치료적 또는 비치료적 응용에서 유용하다. 본 발명은 또한, 화합물, 조성물 및 배합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

스테로이드 화합물 3 β -히드록시안드로스트-5-엔-17-온(디하이드로에피안드로스테론 또는 "DHEA")에서 얻은 BrEA 및 그 제제가 제시된다(*J.Org.Chem.* 1962 27:2937-2938). DHEA와 그밖의 스테로이드를 제조하는 방법 및 그 생물학적 특성이 기술되어 있다. 예컨대, 미국 특허 2833793호, 2911418, 3148198, 3471480, 3976691, 4268441, 4427649, 4542129, 4666898, 4956355, 5001119, 5043165, 5077284, 5028631, 5110810, 5157031, 5162198, 5175154,

5277907, 5292730, 5296481, 5372996, 5387583, 5407684, 5424463, 5461042, 5478566, 5506223, 5518725, 5527788, 5527789, 5532230, 5559107, 5562910, 5583126, 5585371, 5587369, 5591736, 5593981, 5610150, 5635496, 5641766, 5641768, 5656621, 5660835, 5686438, 5696106, 5700793, 5707983, 5709878, 5710143, 5714481, 5728688, 5736537, 5744462, 5753237, 5756482, 5776921, 5776923, 5780460, 5795880, 5798347, 5798348, 5804576, 5807848, 5807849, 5811418, 5824313, 5824668, 5824671, 5827841, 5837269, 5837700, 5843932, 5846963, 5859000, 5872114 및 5872147; 독일 특허 2035738 및 2705917; PCT 공개 WO 95/21617, WO 97/48367, WO 98/05338, WO 98/50040, WO 98/50041, WO 98/58650; 유럽 공개 0020029; Ben-David 등, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.* 1967 125:1136-1140, Coleman 등, *Diabetes* 1982 31:830, Oertel 등, *J. Steroid Biochem.* 1972 3:493-496, Pashko 등, *Carcinogenesis* 1981 2:717-721, Schwartz 등, *Nutr. Cancer* 1981 3:46-53; Dyner 등, *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993 6:459-465; A.A.Afanasii 및 Y.A.Titov, *Total Steroid Synthesis*, Plenum Press, New York, 1970, 예컨대 p.1-304에 있다.

예컨대, 면역 반응을 조절하는 다양한 응용에서의 DHEA와 그밖의 스테로이드의 용도가 미국 특허 5869090, 5863910, 5856340, 5824668, 5804576, 5753237, 5714481, 5709878, 5407684, 5206008, 5077284, 4978532, 4898694, 4542129, 3711606 및 6710795에서 제시된다. 미국 특허 4956355와 PCT 공개 WO 97/48367은 특정한 바이러스 또는 박테리아 감염, 예컨대 인간의 면역결핍성 바이러스("HIV")의 감염을 치료하기 위한 BrEA 및 특정한 스테로이드 화합물의 용도를 기술한다.

스테로이드 화합물의 다양한 생물적 효과 및/또는 대사적 전환이 기술되어 있다. Batta 등, *J. Biol. Chem.* 1986 25:127-133, Belli 등, *Liver* 1991 11:162-169, Bhattacharjee 등, *Anal. Biochem.* 1992 201:233-236, Blake 등, *Int. J.*

Peptide Protein Res. 1982 20:97-101, 1986 25:127-133, Bonaventura, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978 131:403-409, Bucala 등, *J. Steroid Biochem.* 1986 25:127-133, Carey 등, *Biochem.* 1981 20:3637-3648, Chen 등, *Carcinogenesis* 1999 20:249-254, Chen 등, *Carcinogenesis* 1998 19:2187-2193, Chow 등, *Antisense Res. Dev.* 1994 4:81-86, Citro 등, *Dis. Colon Rectum* 1994 37(2 Suppl):S127-S132, Cleary, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991 196:8-16, Cleary, *Int. J. Biochem.* 1990 22:205-210, Crawford 등, *Lab. Invest.* 1994 71:42-51, Danenberg 등, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992 36:2275-2279, Dotzlaw 등, *Cancer Res.* 1999 59:529-532, Falany 등, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1994 48:369-375, Faredin 등, *J. Investigative Dermatol.* 1969 52:357-361, Galigniana 등, *Mol. Pharmacol.* 1999 55:317-323, Goto 등, *J. Chromatogr.* 1983 276:289-300, Grenot *Biochem.* 1992 31:7609-7621, Hofbauer 등, *Life Sci.* 1999 64:671-679, Huijghebaert 등, *J. Lipid Res.* 1986 27:742-752, Hurd 등, *Oncogene* 1999 18:1067-1072, Iida 등, *J. Lipid Res.* 1995 36:628-638, Jellinck 등, *Steroids* 1967 10:329-346, Jonsson 등, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995 20:394-402, Kalimi 등, *Mol. Cell. Biochem.* 1994 131:99-108, Kramer 등, *J. Biol. Chem.* 1994 269:10621-10627, LaRochelle 등, *Steroids* 1984 43: 209-217, Liao 등, *Carcinogenesis* 1998 19:2173-2180, Lillienau 등, *J. Clin. Invest.* 1992 89:420-431, Loria, *Psychoneuroendocrinology* 1997 22:S103-S108, Luscher 등, *Mol. Immunol.* 1983 20:1099-1105, Manna 등, *J. Biol. Chem.* 1999 274:5909-5918, Marschall 등, *J. Biol. Chem.* 1989 264:12989-12993, Medh 등, *Cancer Res.* 1998 15:3684-3693, Mohan 등, *Steroids* 1992 57:244-247, Munoz de Toro 등, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1998 67:333-339, Padgett 등, *J. Neuroimmunol.* 1998 84:61, Padgett 등, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995 774:323, Padgett 등, *J. Immunol.* 1994 153:1544-1552, Pashko 등, *Carcinogenesis* 1984 5:463-466, Pashko 등, *Carcinogenesis* 1981 2:717, Petrylak 등, *J. Clin. Oncology* 1999 17:958-967, Podesta 등, *Steroids* 1996 61:622-626, Regelson 등, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994 719:564, Schmassmann 등, *Gastroenterology* 1993 104:1171-1181, Schmassmann 등, *Hepatology* 1990 11:989-996, Schreiber 등, *Lancet* 353:459-461, Schreiber, *Neth. J. Med.* 1998 53:S24-31, Schwartz 등, *Cancer Res.* 1988 48:4817, Shahidi 등, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999 254:559-565, Steer 등, *Ann. Rheum. Dis.* 1998 57:732-737, Suzuki et 등, *Steroids* 1998 63:672-677, Suzuki 등, *Steroids* 1996 61:296-301, Swaan 등, *Bioconjugate Chem.* 1997 8:520-525, Tang 등, *Anticancer Drug Res.* 1998 13:815-824, Thomas 등, *J. Steroid Biochem.* 1986 25:103-108, Utsumi 등, *Cancer Res.* 1999 59:377-381, Vanden Heuvel, *J. Nutr.* 1999 129(2S Suppl.):575S-580S, Wang 등, *Endocrinology* 1998 139:3903-3912, Wong 등, *J. Biol. Chem.* 1999 274:5443-5453, Xie 등, *Endocrinology* 1999 140:219-227, Yen 등, *Lipids* 1977 12:409-413, Zackheim 등, *Arch. Dermatology* 1998 134:949-954, Zhang 등, *Biochem. Biophys. Acta* 1991 1096:179-186, Zhu 등, *Carcinogenesis* 1988 19:2101-2106.

세포 또는 세포 추출물로 화합물을 운반하기 위해 이용되었던 BrEA를 함유하는 조성물은 일반적으로 상당량의 물을 포함하였다. 이러한 조성물은 디옥산 또는 디메틸су 폴리아이드("DMSO")와 같은 용매를 함유하고, 이들은 세포로의 화합물 운반을 촉진시키는 물, 또는 수성 시클로덱스트린 용액을 함유한다. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1998, 285:876-83, *Cancer Res.* 1986 46:3389-95, *Carcinogenesis* 1985 6:333-35, *Carcinogenesis* 1981 2:717-721, *Carcinogenesis* 1981 2:683-86. 이러한 조성물은 통상적으로 주입에 의해 동물까지 운반되거나 조직 배양내 세포까지, 추가로 세포 배양 배지까지 운반된다. 유럽 공개 EP 429 187은, DHEA 또는 BrEA와 폴리비닐피롤리돈 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 배합물을 제시한다. 이들 조성물 중 몇몇은 소망하지 않거나 부차적인 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 디옥산, DMSO 또는 클로로포름과 같은 용매는 일반적으로, 특히 인간에 이용하기 위한, 비경구적인 부형제로서 바람직하거나 적절하지 않다. BrEA 또는 관련 스테로이드를 함유하고, 예컨대 낮은 독성의 개선된 특성, 개선된 화학적 안정성 또는 대량 합성을 위해 바람직한 특징을 갖는 배합물이 요구된다.

감염 또는 그밖의 질병에 대한 포유류의 면역 반응은 종종 별개의 작동체 세포군에 의해 매개되는 반응을 특징으로 한다. 몇몇 경우에, 면역계에서 Th1로 지적되는 헬퍼 T 세포는 통상적으로 세포-매개 반응에 의해 지배되는 면역 작동체 기능을 촉진시킨다. 다른 경우, Th2 세포로 지적되는 헬퍼 T 세포는 통상적으로 체액 반응에 의해 지배되는 면역 작동체 기능

을 촉진시킨다. 강력한 Th1 반응은 일반적으로 감염을 제거하거나 감염의 진행을 더디게 하는데 필요하다. 대상체의 면역 반응이 Th-2 타입의 반응 쪽으로 편향되거나 그에 의해 지배되면, Th2 반응과 관련된 사이토킨이 면역계의 용량을 억제하여 동시에 강력한 Th1 반응을 개시하는 경향이 있다. 그 역 또한 일반적으로 가능하다. 포유류의 면역 반응이 시작되고 Th2 반응이 증가할 때, Th1 반응은 같은 조건에서 약해지는 경향을 갖는다. 약한 Th1 반응은 몇몇 감염 또는 그밖의 질병을 진행시키는 것과 관련이 있을 것이다. M. Clerici와 G.M.Shearer, *Immunol. Today* 14:107-111, 1993; M.Clerici와 G.M.Shearer, *Immunol. Today* 15:575-581, 1994. 본 발명은 Th1 면역 반응을 강화시키는 화합물과 조성물을 제공한다.

발명의 상세한 설명

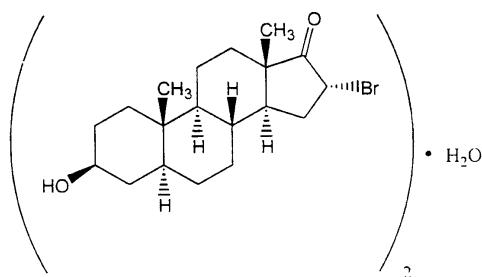
발명의 목적

본 조성물, 배합물 또는 방법은 다음 목적 중 한가지 이상을 달성한다

본 발명의 한가지 목적은 치료적 적용 및, 예컨대 면역 조절자와 같은 그밖의 응용에 적절한 신규 스테로이드 화합물 또는 그 동족체를 제공한다. 본 발명의 목적은 추가로 BrEA 헤미하이드레이트를 포함하는 BrEA 헤미하이드레이트(BrEA₂H₂O) 조성물과 그것을 제조하고 이용하는 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1의 화합물(들)을 포함하는 액상 조성물과 배합물을 제공하는 것이고, 이것은 3%(v/v) 또는 그 미만의 물을 함유한다. 또 다른 목적은 화학식 1의 화합물(들)을 포함하는 인체용 약제 및 수의용 배합물을 제조하기 위해 중간물로서 이용가능한 조성물을 제공하는 것이다. 또 다른 목적은 Th1 면역 반응을 강화시키기 위해 대상물에게 화학식 1의 화합물을 가하는 간헐적인 투여 방법을 제공하는 것이다. 추가의 목적은 BrEA와 같은 화학식 1의 화합물(들)을 대상물에게 투여함으로써 선천적인 면역을 조절하거나 대상물의 Th1 면역 반응을 개선시키기는 방법을 제공하는 것이다. 그밖의 목적은 BrEA와 같은 화학식 1의 화합물(들)을 대상물에게 투여함으로써 병원균, 예컨대, 바이러스의 대상물내 복제를 억제하는 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 목적은 면역 억제 또는 불충분한 Th1 면역 반응과 관련된 병리학적 질병 중 한가지 이상의 증상을 개선시키는데 유용한 화학식 1의 화합물 또는 배합물을 제공하는 것이다. 그밖의 목적은 화학식 1의 화합물(들)을 포함하는 조성물 및 배합물을 제조하고 이용하는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 요약

목적에 따라서 본 발명은 BrEA 헤미하이드레이트를 제공하고,

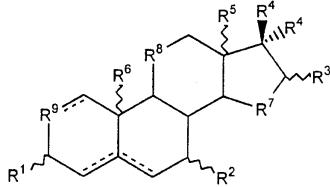


이것은 임의로 그 용해점, 적외선 흡수 스펙트럼 또는 그 분말 X-선 회절 스펙트럼과 같은 한가지 이상의 물리적 특성을 참조로 특징을 갖는다.

관련된 구체예는 BrEA 헤미하이드레이트와, 인체용 약리적 용도 또는 수의적 용도에 적절한 한가지 이상의 부형제를 포함한다. 또 다른 구체예는 에탄올과 물을 포함하는 용액으로부터 BrEA를 침강시키는 것으로 이루어지는 BrEA 헤미하이드레이트의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 구체예는 화학식 1의 화합물과 한가지 이상의 비수성 액상 부형제를 함유하는 조성물을 제공하고, 이 때 조성물은 약 3% v/v 미만의 물을 포함하며,

화학식 1

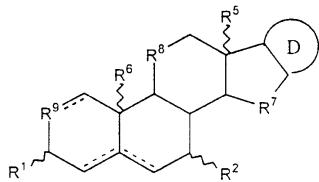


식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^{10} 은 독립적으로 $-H-$, $-OR^{PR}$, $-SR^{PR}$, $-N(R^{PR})_2$, $-O-Si-(R^{13})_3$, $-CN$, $-NO_2$, 에스테르, 티오에스테르, 포스포에스테르, 포스포티오에스테르, 포스포노에스테르, 포스피니에스테르, 술파이트 에스테르, 술파이트 에스테르, 아미드, 아미노산, 펩타이드, 에테르, 티오에테르, 아실기, 티오아실기, 카르보네이트, 카바메이트, 티오아세탈, 할로겐, 임의로 치환된 알킬기, 임의로 치환된 알케닐기, 임의로 치환된 알키닐기, 임의로 치환된 아릴 부분, 임의로 치환된 헤테로아릴 부분, 임의로 치환된 모노사카라이드, 임의로 치환된 올리고사카라이드, 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 폴리머, 또는

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 의 한가지 이상이 $=O$ 또는 $=S$ 이고 동일한 탄소 원자에 결합되는 수소 원자가 없으며, 또는

R^3 과 양자의 R^4 가 함께 화학식 2의 구조를 이루고

화학식 2



R^7 은 $-CHR^{10}-$, $-CHR^{10}-CHR^{10}-$, $-CHR^{10}-CHR^{10}-CHR^{10}-$, $-CHR^{10}-O-CHR^{10}-$, $-CHR^{10}-S-CHR^{10}-$, $-CHR^{10}-NR^{PR}-CHR^{10}-$, $-O-$, $-O-CHR^{10}-$, $-S-$, $-S-CHR^{10}-$, $-NR^{PR}-$ 또는 $-NR^{PR}-CHR^{10}-$,

R^8 과 R^9 는 독립적으로 $-CHR^{10}-$, $-CHR^{10}-CHR^{10}-$, $-O-$, $-O-CHR^{10}-$, $-S-$, $-S-CHR^{10}-$, $-NR^{PR}-$ 또는 $-NR^{PR}-CHR^{10}-$, 또는 R^8 과 R^9 는 5-원 고리를 남기며, 독립적으로 없고,

R^{13} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬,

R^{16} 은 독립적으로 $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$,

D는 헤테로고리 또는 포화된 탄소 원자를 포함하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리이고, 이 때 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리의 1, 2 또는 3고리 탄소 원자는 임의로 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^{PR}-$ 에 의해 독립적으로 치환되거나, 헤테로고리의 1, 2 또는 3 수소 원자 또는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리의 1 또는 2 수소 원자는 $-OR^{PR}$, $-SR^{PR}$, $-N(R^{PR})_2$, $-O-Si-(R^{13})_3$, $-CN$, $-NO_2$, 에스테르, 티오에스테르, 포스포에스테르, 포스포티오에스테르, 포스포노에스테르, 포스피니에스테르, 술파이트 에스테르, 술파이트 에스테르, 아미드, 아미노산, 펩타이드, 에테르, 티오에테르, 아실기, 티오아실기, 카르보네이트, 카바메이트, 티오아세탈, 할로겐, 임의로 치환된 알킬기, 임의로 치환된 알케닐기, 임의로 치환된 알키닐기, 임의로 치환된 아릴 부분, 임의로 치환된 헤테로아릴 부분, 임의로 치환된 모노사카라이드, 임의로 치환된 올리고사카라이드, 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리머에 의해 치환되며, 또는

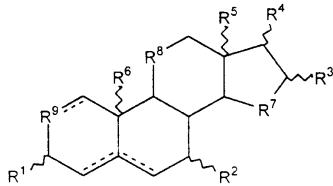
한가지 이상의 고리 탄소가 $=O$ 또는 $=S$ 로 치환되고,

또는 D는 두개의 5- 또는 6-원 고리를 포함하고, 이 때 고리는 융합되거나 1 또는 2 결합에 의해 결합된다.

다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 제공하고, 이 때 R^7 , R^8 및 R^9 중 두개 또는 세개는 독립적으로 - CHR^{10-} 이 아니고, 이 화합물은 임의로 인체용 약리적 용도 또는 수의적 용도에 적절한 한가지 이상의 부형제를 포함하는 조성물내에 존재한다.

본 발명의 구체예는 화학식 1의 화합물을 포함한다.

화학식 1

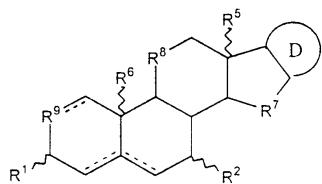


식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^{10} 은 독립적으로 -H-, -OR^{PR}, -SR^{PR}, -N(R^{PR})₂, -O-Si-(R¹³)₃, -CN, -NO₂, 에스테르, 티오에스테르, 포스포에스테르, 포스포티오에스테르, 포스포노에스테르, 포스피니에스테르, 술파이트 에스테르, 술페이트 에스테르, 아미드, 아미노산, 웨타이드, 에테르, 티오에테르, 아실기, 티오아실기, 카르보네이트, 카바메이트, 티오아세탈, 할로겐, 임의로 치환된 알킬기, 임의로 치환된 알케닐기, 임의로 치환된 알키닐기, 임의로 치환된 아릴 부분, 임의로 치환된 헤테로아릴 부분, 임의로 치환된 모노사카라이드, 임의로 치환된 올리고사카라이드, 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 폴리머, 또는

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^{10} 중 한개, 두개 또는 그 이상이 =O 또는 =S이고 동일한 탄소 원자에 결합되는 수소 원자가 없으며, 또는

R^3 와 R^4 가 함께 화학식 2의 구조를 이루고

화학식 2



R^7 은 - CHR^{10-} , - $CHR^{10-}CHR^{10-}$, - $CHR^{10-}CHR^{10-}CHR^{10-}$, - $CHR^{10-}O-CHR^{10-}$, - $CHR^{10-}S-CHR^{10-}$, - $CHR^{10-}NR^{PR-}CHR^{10-}$, - $O-$, - $O-CHR^{10-}$, - $S-$, - $S-CHR^{10-}$, - NR^{PR-} 또는 - $NR^{PR-}CHR^{10-}$,

R^8 과 R^9 는 독립적으로 - CHR^{10-} , - $CHR^{10-}CHR^{10-}$, - $O-$, - $O-CHR^{10-}$, - $S-$, - $S-CHR^{10-}$, - NR^{PR-} 또는 - $NR^{PR-}CHR^{10-}$, 또는 R^8 과 R^9 는 5-원 고리를 남기며, 독립적으로 없고,

R^{13} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬,

D는 헤테로고리 또는 포화된 탄소 원자를 포함하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리이고, 이 때 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리의 1, 2 또는 3고리 탄소 원자는 임의로 -O-, -S- 또는 -NR^{PR-}에 의해 독립적으로 치환되거나, 헤테로고리의 1, 2 또는 3 수소 원자 또는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리의 1 또는 2 수소 원자는 -OR^{PR}, -SR^{PR}, -N(R^{PR})₂, -O-Si-(R¹³)₃, -CN, -NO₂, 에스테르, 티오에스테르, 포스포에스테르, 포스포티오에스테르, 포스포노에스테르, 포스피니에스테르, 술파이트 에스테르, 술페이트 에스테르, 아미드, 아미노산, 웨타이드, 에테르, 티오에테르, 아실기, 티오아실기, 카르보네이트, 카바메

이트, 티오아세탈, 할로겐, 임의로 치환된 알킬기, 임의로 치환된 알케닐기, 임의로 치환된 알키닐기, 임의로 치환된 아릴 부분, 임의로 치환된 헤테로아릴 부분, 임의로 치환된 모노사카라이드, 임의로 치환된 올리고사카라이드, 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리머에 의해 치환되고, 또는

한가지 이상의 고리 탄소가 =O 또는 =S로 치환되고,

또는 D는 두개의 5- 또는 6-원 고리를 포함하고, 이 때 고리는 융합되거나 1 또는 2 결합에 의해 결합되며, R⁷, R⁸ 또는 R⁹ 중 한개, 두개 또는 세개는 -CHR¹⁰-이 아니다.

다른 구체예는 제 32 항에 따른 조성물의 유효량을 대상물에게 투여시킴으로써 대상물에서 Th1 면역 반응을 촉진시키는 한가지 이상의 사이토킨 또는 인터루킨의 발현을 향상시키거나 대상물내 Th2 면역 반응을 촉진시키는 한가지 이상의 사이토킨 또는 인터루킨의 발현을 감소시키는 방법을 포함하고, 이렇게 하여 대상물의 Th1 면역 반응을 강화시키고 소망하지 않는 Th2 면역 반응을 감소시킨다.

구체예는 화학식 1의 화합물, 한가지 이상의 부형제 및 약 3% 미만의 물을 함유하는 액상 배합물을 제공하고, 이 때 배합물은 임의로 물을 차단하는 컨테이너내에서 처리된다.

또 다른 구체예는 화학식 1의 화합물을, 예컨대 바이러스 또는 기생충 감염과 같은 병리적 질병을 갖는 대상에게 간헐적으로 투여하는 방법을 제공한다.

추가의 구체예는 화학식 1의 화합물을 대상물에게 투여하는 것으로 이루어지는, 대상물의 선천적인 면역성, Th1 면역 반응 또는 Th2 면역 반응을 조절하는 방법에 관한 것이다.

그밖의 구체예는 첨부된 번호의 구체예와 청구항을 포함하는 명세서에서 설명된다.

발명의 상세한 설명

정의. 여기서 이용한대로, 다르게 언급하거나 문맥에 포함되지 않는 한, 다음 용어는 여기서 정의한 의미를 갖는다.

"본 배합물" 또는 "배합물"은 존재하는 성분 또는 성분비를 변화시키는 추가의 조작없이 인간 또는 동물에게 비경구적으로 투여할 수 있는 본 발명의 조성물을 의미한다. 배합물은 인간 또는 수의적 적용에 적절하다.

"본 조성물"은 본 배합물을 제조할 수 있는 중간물, 즉 배합물을 얻기 위해 성분(들) 또는 그 양(들)의 변화가 요구되는 조성물이다. 따라서 본 조성물은 배합, 예컨대 소망하는 성분의 양을 혼합하거나 첨가하기 이전에 추가의 처리가 요구되는 조성물을 포함한다.

"부형제"는 본 조성물 또는 배합물 중 다른 성분들과 양립할 수 있다는 의미에서 허용 가능하고, 투여되는 배합물이 환자 또는 동물에서 지나치게 해롭지 않게 하는 구성요소 또는 성분을 의미한다. 여기서 이용한대로, "부형제"는, 예컨대 벤질 벤조에이트, 목화씨유, N,N-디메틸아세트아미드, C₂₋₁₂ 알코올(예컨대, 에탄올), 글리세롤, 피넛유, 폴리에틸렌 글리콜 ("PEG"), 비타민 E, 양귀비씨유, 프로필렌 글리콜, 잇꽃유, 세사미유, 대두유 및 식물 기름과 같은 액체를 포함한다. 부형제는, 여기서 이용한대로, 임의로 클로로포름, 디옥산, 식물 기름, DMSO 또는 그 어떠한 조합을 제외시킬 것이다. 부형제는 약제 배합 분야에서 통상적으로 이용되는 한가지 이상의 구성 요소, 예컨대 충전제, 결합제, 봉해제 및 윤활제를 포함한다.

"대상물"은 인간 또는 동물을 의미한다. 일반적으로 동물은 영장류, 설치류, 가축 또는 수렵 동물과 같은 척추 동물이다. 영장류는 침팬지, 시노몰로거스 원숭이, 스파이더 원숭이 및 짧은 꼬리 원숭이, 예컨대 리서스를 포함한다. 설치류는 생쥐, 래트, 우드척, 흰족제비, 토끼와 햄스터를 포함한다. 가축과 수렵 동물은 암소, 말, 돼지, 사슴, 들소, 벼팔로, 고양이과, 예컨대 애완 고양이, 개과, 예컨대 개, 조류, 예컨대 닭, 애류, 타조 및 어류, 예컨대 송어, 메기 및 연어를 포함한다. 대상물은 앞서 말한 어떠한 대상, 예컨대 상기의 모든 것을 포함하나 인간, 영장류 또는 설치류와 같은 한가지 이상의 그룹 또는 종을 제외시킨다.

"화학식 1의 화합물(들)" 또는 "화학식 1의 화합물"을 언급하는 표현은 화학식 1의 화합물이 한가지 또는 그 이상, 통상적으로 1, 2, 3 또는 4, 일반적으로 1로 존재하는 본 조성물 또는 배합물을 의미한다.

여기서 "알킬"은 결합된 표준, 이차, 삼차 또는 고리형 탄소 원자, 즉, 선형, 분지형 또는 고리형을 의미한다. 알킬기 또는 부분내에서 탄소 원자의 수는, 예컨대 C_{1-8} 알킬이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 부분을 의미하듯이, 다르게 명시하지 않는 한, 1 내지 20이다. 구체예는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 2-프로필(*i*-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(*n*-부틸), 2-메틸-1-프로필(*i*-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(*s*-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(*t*-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸(*n*-펜틸), 2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실, 2-헥실($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

"알케닐"은 결합된 표준, 이차, 삼차 또는 고리형 탄소 원자이고 여기에 한가지 또는 그 이상, 통상적으로 1, 2 또는 3, 일반적으로 1 또는 2의 이중 결합(예컨대, $-CH=CH-$)이 존재한다. 알케닐기 또는 부분내에서 탄소 원자의 수는, 예컨대 C_{1-8} 알케닐이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 부분을 의미하듯이, 다르게 명시하지 않는 한, 2 내지 20이다.

"알키닐"은 결합된 표준, 이차, 삼차 또는 고리형 탄소 원자이고 여기에 한가지 또는 그 이상, 통상적으로 1, 2 또는 3, 일반적으로 1의 삼중 결합(예컨대, $-C=C-$)이 존재한다. 알키닐기 또는 부분내에서 탄소 원자의 수는, 예컨대 C_{1-8} 알키닐이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 포함하는 알키닐 부분을 의미하듯이, 다르게 명시하지 않는 한, 2 내지 20이다.

"아릴"은 페닐 또는 나프틸이다.

"치환된 알킬", "치환된 알케닐"과 "치환된 알키닐"은 탄소 원자에 결합된 치환체(들) 또는 탄소 원자의 사슬 사이에 끼어든 치환체(들)을 갖는 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 의미한다. 치환체는 에테르($-O-$), 케톤($-C(O)-$), $-OR^{PR}$, $-C(O)OR^{PR}$, $-C(O)O-$, $C(S)OR^{PR}$, $-C(S)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)H$, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-NR^{PR}-$, $-N(R^{PR})_2$, $-NHR^{PR}$, $-NHC(O)-$, $-CH_2-NR^{PR}-$, $-CH_2-NHR^{PR}$, $-CH_2-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHR^{PR}$, $-OC(O)NR^{PR}-$, $-OC(O)NHR^{PR}$, $-NR^{PR}C(O)NR^{PR}-$, $-NR^{PR}C(O)NHR^{PR}$, $-NR^{PR}CH_2-$, $-NR^{PR}CH_2CH_2-$, $-S-$, $-SR^{PR}$, $-S(O)-$, $-S(O)(O)-$, $-S-(O)OR^{PR}$, $-S(O)H$, $-CN$, $-NO_2$, 할로겐 및 이 부분들의 조합을 포함하고, 여기서, R^{PR} 은 독립적으로 수소, 보호기 또는 양쪽의 R^{PR} 이 함께 보호기이다. 한가지 이상이 존재할 때 치환체는 독립적으로 선택된다. 치환체(들)을 포함하는 알케닐과 알키닐기는 통상적으로 이중 결합으로부터 제거된, 예컨대 적어도 한개, 두개 또는 그 이상의 $-CH_2-$ 부분들에 의해 분리된, 한가지 이상의 메틸렌 부분인 탄소에서 치환된다.

혜테로고리. "혜테로고리" 또는 "혜테로고리의"는 구체예로써, 이에 제한하는 것은 아니나 Paquette, Leo A.: "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A.Benjamin, New York, 1968), 구체적으로 챕터 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 내지 현재), 구체적으로 챕터 볼륨 13, 14, 16, 19 및 28; 및 *J.Am.Chem.Soc.* 1960, 82:5566에 기술된 혜테로 고리를 포함한다.

혜테로고리의 구체예는 구체예로써 이에 제한하는 것은 아니나, 피리딜, 티아졸릴, 테트라히드로티오페닐, 황 산화된 테트라히드로티오페닐, 피리미딜, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티이닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹사리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β -카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐,

페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르풀리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤즈옥사졸리닐 및 이사티노일을 포함한다.

제한하는 것이 아니라 구체예로써, 헤테로고리에 결합된 탄소는 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서 결합된다. 보다 일반적으로, 탄소 결합된 헤테로고리는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

제한하는 것이 아니라 구체예로써, 질소 결합된 헤테로고리는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르풀린의 위치 4 및 카르바졸 또는 β -카르볼린의 위치 9에서 결합된다. 통상적으로 질소 결합된 헤테로고리는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

"헤테로아릴"은 고리 또는 융합된 고리가 1, 2, 3 또는 그 이상의 헤테로원자, 일반적으로 산소(-O-), 질소(-NX-) 또는 설포(-S-)를 포함하는 한가지 이상의 방향족 고리를 갖는, 방향족 고리 또는 두개 이상의 융합된 고리를 의미하고, 이 때 X는 -H, 보호기 또는 C_{1-6} 알킬이며 일반적으로 -H이다. 구체예는 헤테로고리에 대해 기술한대로이다.

일반적으로 부형제의 문맥으로 여기서 이용한 "알코올"은 수소 원자가 히드록실기로 치환된 C_{2-12} 알킬 부분을 포함하는 알코올을 의미한다. 알코올은 에탄올, n -프로판올, i -프로판올, n -부탄올, i -부탄올, s -부탄올, t -부탄올, n -펜탄올, i -펜탄올, n -헥산올, 시클로헥산올, n -헵탄올, n -옥탄올, n -노난올 및 n -데칸올을 포함한다. 알코올 중 탄소 원자는 직쇄, 분지형 또는 고리형이다. 알코올은 상기의, 예컨대 C_{2-4} 알코올(2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알코올)의 모든 부분군이다.

"알로겐"은 플루오르, 클로린, 브롬 또는 요오드이다.

"보호기"는 결합된 원자가 소망하지 않는 반응을 일으키지 않도록 막는 부분을 의미한다. 예를 들어, $-OR^{PR}$ 에서는 R^{PR} 가 수소이거나 히드록실에 존재하는 산소 원자에 대한 보호기일 수 있고, 한편 $-C(O)-OR^{PR}$ 에서는 R^{PR} 이 수소이거나 카르복실 보호기일 수 있으며, $-SR^{PR}$ 에서는 R^{PR} 이 수소이거나, 예컨대 티올에 존재하는 설포에 대한 보호기일 수 있고 $-NHR^{PR}$ 또는 $-N(R^{PR})_2$ -에서는 R^{PR} 이 수소이거나 일차 또는 이차 아민에 대한 질소 원자 보호기일 수 있다. 히드록실 아민과 그밖의 반응기는 화학식 1의 화합물 중, 예컨대 R^1 또는 R^2 에서 발견된다. 이들 작용기는 분자내 다른 위치에서 발생하는 반응에 대항하는 보호를 요구할 것이다. 산소, 설포 또는 질소 원자에 대한 보호기는, 일반적으로 친수성 화합물에 의한 소망하지 않는 반응, 예컨대 스테로이드 화학에서 이용되는 아실화를 막기 위해 이용된다.

"에스테르"는 $-C(O)-O-$ 구조를 포함하는 부분을 의미한다. 통상적으로 여기서 이용되는 에스테르는 약 1-50의 탄소 원자(예컨대 약 2-20의 탄소 원자)와 독립적으로 선택되는 0 내지 약 10의 헤테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분을 함유하고, 여기서 유기 부분은, 예컨대 $-C(O)-O-$ 구조를 통해 R^1 또는 R^2 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $C(O)-O-$ -스테로이드 또는 유기 부분-O- $C(O)-$ -스테로이드이다. 유기 부분은 일반적으로 상기 기술한 유기 작용기 중 한가지 이상을 함유하고, 이는 예컨대 C_{1-20} 알킬 부분, C_{2-20} 알케닐 부분, C_{2-20} 알키닐 부분, 아릴 부분, C_{2-9} 헤테로고리 또는, 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 치환체를 포함하고 이 때 각 치환체는 독립적으로 선택되는, 이들의 치환된 유도체이다. 이들 유기 작용기 중에서 수소 또는 탄소 원자에 대한 통상적인 치환은 1, 2, 3, 4 또는 그 이상, 일반적으로 1, 2, 또는 3의 $-O-$, $-S-$, $-NR^{PR}-(-NH-$ 포함), $-C(O)-$, $=O$, $=S$, $-N(R^{PR})_2(-NH_2$ 포함), $-C(O)OR^{PR}(-C(O)OH$ 포함), $-OC(O)R^{PR}(-O-C(O)-H$ 포함), $-OR^{PR}(-OH$ 포함), $-SR^{PR}(-SH$ 포함), $-NO_2$, $-CN$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-O-A8$, $-S-A8$, $-C(O)-A8$, $-OC(O)-A8$, $-C(O)O-A8$, $=N-$, $-N=$, $=N-OH$, $-OPO_3(R^{PR})_2$,

$-\text{OSO}_3\text{H}_2$ 또는, 할로겐 부분 또는 원자를 포함하고, 이 때, 각 R^{RP} 은 $-\text{H}$, 독립적으로 선택되는 보호기 또는 두개의 R^{PR} 이 함께 보호기를 포함하고, A8은 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{1-4} 알킬-아릴(예컨대, 벤질), 아릴(예컨대, 폐닐) 또는 C_{0-4} 알킬- C_{2-9} 헤테로고리이다. 치환은 독립적으로 선택된다. 유기 부분은 R_4 변수에 의해 정의된 화합물을 포함한다. 불안정한 부분이 상기 기술한 한가지 이상의 용도를 위해 화학적으로 충분히 안정한 화합물을 제조할 수 있는 일시적인 종류인 경우를 제외하고, 유기 부분은 명백하게 불안정한 부분, 예컨대, $-\text{O}-\text{O}-$ 를 배제한다. 상기 나열한 치환은 통상적으로 한가지 이상의 탄소 원자를 대신하여 사용할 수 있는 치환체, 예컨대 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{C}(\text{O})-$, 또는 한가지 이상의 수소 원자를 대신할 수 있는, 예컨대 할로겐, $-\text{NH}_2$ 또는 $-\text{OH}$ 이다.

"티오에스테르"는 $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-$ 구조를 포함하는 부분을 의미한다. 통상적으로 여기서 이용된 티오에스테르는 약 1-50의 탄소 원자(예컨대 약 2-20의 탄소 원자)와 0 내지 약 10의 헤테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분을 함유하고, 여기서 유기 부분은, 예컨대 $-\text{C}(\text{S})-\text{O}$ 구조를 통해 R^2 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분 $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-\text{스테로이드}$ 또는 유기 부분- $\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{스테로이드}$ 이다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"티오아세탈"은 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-$ 구조를 포함하는 부분을 의미한다. 통상적으로 여기서 이용된 티오아세탈은 약 1-50의 탄소 원자(예컨대 약 2-20의 탄소 원자)와 0 내지 약 10의 헤테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분을 함유하고, 여기서 유기 부분은, 예컨대 $-\text{C}(\text{O})-\text{S}$ 구조를 통해 R^2 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{스테로이드}$ 또는 유기 부분- $\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{스테로이드}$ 이다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"포스포에스테르" 또는 "포스페이트 에스테르"는 $-\text{O}-\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 포함하는 부분을 의미하고 이 때 R^{PR} 은 수소(-H), 보호기 또는 에스테르에서 기술한 유기 부분이다. 통상적으로 여기서 이용된 포스포에스테르는, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 통해 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{SH})-\text{O}-\text{스테로이드}$ 의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤�테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분, 보호기 또는 수소 원자를 함유한다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"포스포티오에스테르"는 $-\text{O}-\text{P}(\text{SR}^{\text{PR}})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 포함하는 부분을 의미하고 이 때 R^{PR} 은 수소(-H), 보호기 또는 에스테르에서 기술한 유기 부분이다. 통상적으로 여기서 이용된 포스포티오에스테르는, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 통해 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{SH})-\text{O}-\text{스테로이드}$ 의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤�테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분, 보호기 또는 수소 원자를 함유한다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"포스포노에스테르"는 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 포함하는 부분을 의미하고 이 때 R^{PR} 은 $-\text{H}$, 보호기 또는 에스테르에서 기술한 유기 부분이다. 통상적으로 여기서 이용된 포스포노에스테르는, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 통해 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 즉 유기 부분- $\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})(\text{O})-\text{O}-\text{스테로이드}$ 또는 스테로이드- $\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})(\text{O})-\text{O}-$ 유기 부분의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤�테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분, 보호기 또는 수소 원자를 함유한다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"포스피니에스테르"는 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})-\text{O}-$ 구조를 포함하는 부분을 의미하고 이 때 R^{PR} 은 $-\text{H}$, 보호기 또는 에스테르에서 기술한 유기 부분이다. 통상적으로 여기서 이용된 포스피니에스테르는, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})-\text{O}-$ 구조를 통해 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 즉 유기 부분- $\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})-\text{O}-\text{스테로이드}$ 또는 스테로이드- $\text{P}(\text{OR}^{\text{PR}})-\text{O}-$ 유기 부분의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤�테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분, 보호기 또는 수소 원자를 함유한다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"슬페이트 에스테르"는 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 포함하는 부분을 의미한다. 통상적으로 여기서 이용된 슬페이트 에스테르는, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-$ 구조를 통해 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $\text{O}-\text{S}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-\text{스테로이드}$ 의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤�테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분, 보호기 또는 수소 원자를 함유한다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"슬파이트 에스테르"는 $-O-S(O)-O-$ 구조를 포함하는 부분을 의미한다. 통상적으로 여기서 이용된 슬파이트 에스테르는, $-O-S(O)-O-$ 구조를 통해 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $O-S(O)-O-$ 스테로이드의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분을 함유한다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"티오아세탈"은 $-S-C(O)-$ 구조를 포함하는 부분을 의미한다. 통상적으로 여기서 이용된 티오아세탈은, $-S-C(O)-$ 구조를 통해 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $S-C(O)-$ 스테로이드 또는 스테로이드- $S-C(O)-$ 유기 부분의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분을 함유한다. 유기 부분은 상기 에스테르에서 기술한 바와 같다.

"아미드"는 1, 2, 3, 4 또는 그 이상, 일반적으로 1 또는 2의 $-C(O)-NR^{PR}-$ 부분을 포함하는, 에스테르에서 기술한대로, 유기 부분을 의미하고, 이 때 R^{PR} 은 $-H$ 또는 보호기이며, R^{PR} 은 일반적으로 H 이다. 몇몇 구체예에서, $-C(O)NR^{PR}-$ 기가 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 스테로이드 핵에 결합하여, 즉 유기 부분- $C(O)NR^{PR}-$ 스테로이드 또는 스테로이드- $C(O)NR^{PR}-$ 유기 부분을 이룬다.

"에테르"는 1, 2, 3, 4 또는 그 이상, 일반적으로 1 또는 2의 $-O-$ 부분을 포함하는, 에스테르에서 기술한대로, 유기 부분을 의미한다. 몇몇 구체예에서, $-O-$ 기가 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 스테로이드 핵에 결합하여, 예컨대 유기 부분- $O-$ 스테로이드를 이룬다.

"티오에테르"는 1, 2, 3, 4 또는 그 이상, 일반적으로 1 또는 2의 $-S-$ 부분을 포함하는, 에스테르에서 기술한대로, 유기 부분을 의미한다. 몇몇 구체예에서, $-S-$ 기가 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 스테로이드 핵에 결합하여, 예컨대 유기 부분- $S-$ 스테로이드를 이룬다.

"아실기"는 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 $-C(O)-$ 기를 포함하는, 에스테르에서 기술한대로, 유기 부분을 의미한다. 몇몇 구체예에서, $-C(O)-$ 기가 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 스테로이드 핵에 결합하여, 예컨대 유기 부분- $C(O)-$ 스테로이드를 이룬다.

"티오아실"은 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 $-C(S)-$ 기를 포함하는, 에스테르에서 기술한대로, 유기 부분을 의미한다. 몇몇 구체예에서, $-C(S)-$ 기가 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 스테로이드 핵에 결합하여, 예컨대 유기 부분- $C(S)-$ 스테로이드를 이룬다.

"카르보네이트"는 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 $-O-C(O)-O-$ 구조를 포함하는, 에스테르에서 기술한대로, 유기 부분을 의미한다. 통상적으로, 여기서 이용된 카르보네이트는, $-O-C(O)-O-$ 구조를 통해 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $O-C(O)-O-$ 스테로이드의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분을 함유한다.

"카바메이트"는 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 $-O-C(O)NR^{PR}-$ 구조를 포함하는, 에스테르에서 기술한대로, 유기 부분을 의미하고, 이 때 R^{PR} 은 $-H$, 보호기 또는 에스테르에서 기술한 유기 부분이다. 통상적으로, 여기서 이용된 카르보네이트는, $-O-C(O)NR^{PR}-$ 구조를 통해 $R^1-R^6, R^{10}, R^{15}, R^{17}$ 또는 R^{18} 에서 화학식 1의 스테로이드 핵에 결합되는, 예컨대 유기 부분- $O-C(O)NR^{PR}-$ 스테로이드 또는 스테로이드- $O-C(O)NR^{PR}-$ 유기 부분의, 약 1-50의 탄소 원자와 0 내지 약 10의 헤테로원자(예컨대, O, S, N, P, Si)를 포함하는 유기 부분을 함유한다.

여기서 이용한대로, "모노사카라이드"는 실험식 $(CH_2O)_n$ 을 갖는 폴리히드록시 알데히드 또는 케톤을 의미하고, 이 때 n 은 3, 4, 5, 6 또는 7이다. 모노사카라이드는 개방 사슬과 밀폐된 사슬 형태이나, 일반적으로 밀폐된 사슬 형태이다. 모노사카라이드는, 예컨대 2'-데옥시리보스, 리보스, 아라비노스, 크실로스, 그 2'-데옥시와 3'-데옥시 유도체 및 그 2',3'-디데옥시 유도체와 같은, 헥사푸라노스와 펜토푸라노스 당류를 포함한다. 모노사카라이드는 또한 리보스의 2',3'-디데옥시디데하이드로 유도체를 포함한다. 모노사카라이드는 글루코스, 프리토스, 만노스, 이도스, 갈락토스, 알로스, 콜로스, 알트로

스, 탈로스, 푸코스, 에리트로스, 트레오스, 리조스, 에리트루로스, 리볼로스, 크실루로스, 리보스, 아라비노스, 크실로스, 프시코스, 소르보스, 타가토스, 글리세르알데하이드, 디하이드록시아세톤파, 램노스 같은 그 모노데옥시 유도체의 D-, L- 및 DL-이성질체를 포함한다. 모노사카라이드는 임의로 보호되거나 부분적으로 보호된다.

임의로 치환된 알킬기, 임의로 치환된 알케닐기, 임의로 치환된 알키닐기, 임의로 치환된 아릴기와 임의로 치환된 헤테로고리는, C_{1-20} 알킬 부분, C_{2-20} 알케닐 부분, C_{2-20} 알키닐 부분, 아릴 부분, C_{2-9} 헤테로 고리 또는 이들 중 어떠한 것의 치환된 유도체를 포함하는 치환을 의미한다. 유기 작용기의 통상적인 치환은 1, 2, 3, 4 또는 그 이상, 일반적으로 1 또는 2 의, $-O-$, $-S-$, $-NR^{PR}-$, $-C(O)-$, $-N(R^{PR})_2-$, $-C(O)OR^{PR}$, $-OC(O)R^{PR}$, $-OR^{PR}$, $-SR^{PR}$, $-NO_2$, $-CN$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-O-A8$, $-S-A8$, $-C(O)-A8$, $-OC(O)-A8$, $-C(O)O-A8$, $=N-$, $-N=$, $-OPO_2R^{PR}$, $-OSO_3H$ 또는, 할로겐 부분 또는 원자를 포함하고, 이 때 R^{PR} 은 독립적으로 $-H$, 보호기 또는 두개의 R^{PR} 이 함께 보호기이고, $A8$ 은 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알케닐, C_{1-4} 알킬-아릴(예컨대, 벤질), 아릴(예컨대, 페닐) 또는 C_{1-4} 알킬- C_{1-5} 헤테로고리이다. 치환은 독립적으로 선택된다. 여기서 기술한 유기 부분과 그 밖의 다른 부분들은, 불안정한 부분이 상기 기술한 한 가지 이상의 용도를 위해 화학적으로 충분히 안정한 화합물을 제조할 수 있는 일시적인 종류인 경우를 제외하고, 명백하게 불안정한 부분, 예컨대, $-O-O-$ 를 배제한다.

임의로 치환된 "모노사카라이드"는 모든 C_{3-7} 당류, D-, L- 또는 DL-배열, 예컨대 에리트로스, 글리세롤, 리보스, 데옥시리보스, 아라비노스, 글루코스, 만노스, 갈락토스, 푸코스, 글루코스아민, N-아세틸뉴라민산, N-아세틸글루코스아민, 한 가지 이상의 히드록실기에서 임의로 치환된 N-아세틸갈락토스아민을 포함한다. 적절한 치환은 수소, 보호된 히드록실, 카르복실, 아지도, 시아노, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{2-6}$ 알케닐, $-S-C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 보호된 아민, 임의로 보호된 카르복실, 할로겐, 티올 또는 보호된 티올을 포함한다. 모노사카라이드와 스테로이드간 결합은 α 또는 β 이다.

임의로 치환된 "올리고사카라이드"는 서로 공유 결합된 두개, 세개, 네개 또는 그 이상의 어떠한 C_{3-7} 당류를 포함한다. 결합된 당류는 D-, L- 또는 DL-배열을 가질 수 있다. 적절한 당류와 치환은 모노사카라이드에서 기술한대로이다. 올리고사카라이드와 스테로이드간 결합은 α 또는 β 이고, 올리고사카라이드를 포함하는 모노사카라이드간 결합과 같다.

뉴클레오사이드는 3TC, AZT, D4T, ddI, ddC, G, A, U, C, T, dG, dA, dT 및 dC를 포함한다.

풀리머는 생체 적합성 유기 폴리머, 예컨대 PEGs와 폴리히드록시알킬 폴리머를 포함한다.

PEG는 약 20 내지 2000000 결합된 모노머, 통상적으로 약 50-1000 결합된 모노머, 대개 약 100-300 결합된 모노머를 포함하는 에틸렌 글리콜 폴리머를 의미한다. 폴리에틸렌 글리콜은 다양한 수로 결합된 모노머, 예컨대 PEG20, PEG30, PEG40, PEG60, PEG80, PEG100, PEG115, PEG200, PEG300, PEG400, PEG500, PEG600, PEG1000, PEG1500, PEG2000, PEG3350, PEG4000, PEG4600, PEG5000, PEG6000, PEG8000, PEG11000, PEG12000, PEG2000000 및 그 혼합물을 포함하는 PEGs이다.

아미노산. "아미노산"은 모든 자연-발생 또는 합성 아미노산 잔사를 포함하는 아미노산 부분, 즉 한개, 두개, 세개 또는 그 이상의 탄소 원자, 통상적으로 한개(a)의 탄소 원자에 의해 직접 결합된 한가지 이상의 아미노 잔사와 한가지 이상의 카르복실을 포함하는 어떠한 부분을 의미한다. 카르복실과 아미노기 사이에 위치하는 간섭(intervening) 구조의 특성과 본질은 여기서 기술한 것들을 포함하는 다양한 구조를 가질 수 있다. 통상적으로, 아민기를 통해 스테로이드에 결합하는 아미노산은 아미노산-스테로이드 결합의 자축매적 가수 분해와 스테로이드의 방출을 가능하게 하는 충분한 배열과 길이를 갖는다. 이것은, 자유 카르복실기가 탈에스테르화에 의해 생체내에 생성될 때, 아미노산의 아민기와 스테로이드간 결합을 포함하는 전구체의 탈아미노화 또는 웹티드화 절단을 발생시킬 수 있다. 또한 화학적 또는 효소적 활성, 예컨대 에스터라제 절단 또는 비-효소화 가수 분해에 의해 아미노산의 카르복실 또는 아미노기와 스테로이드간 결합의 가수 분해가 발생할 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 화합물에 사용된 잔사에 상응하는 아미노산은 천연 발생한 것이고 그 자체로 현저한 약물적 활성을 갖지 않는다. 그러나, 비-천연 발생의 아미노산 잔사를 이용함으로써 최적의 약물 동력적 활성(실질적으로 말단 아미드 또는 에스테르 결합의 가수 분해로 실질적으로 완전한 가수 분해)을 달성할 수 있다. 간섭 구조는, 아미노산 잔사가 글리신, 또는 그 밖의 α 아미노산에 대한 치환된 메틸렌일 때, 단순히 메틸렌일 수 있다. 보통 이 구조는 아미노산의 카르복실 탄소와 아민 질소간 직접 결합으로 약 5까지의 탄소 또는 헤테로원자를 포함한다. 따라서 아미노산은 간섭 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 펜틸렌기 또는 그 치환된 동족체, 예컨대 산소가 탄소 및, 적절하게 수소를 대신하는 옥시에스테르 또는 에테

르를 포함할 수 있다. 이러한 간접 구조의 예로는 $-\text{CH}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})-$ 이 있고, 이 때 R^{22} 와 R^{23} 은 수소 또는 상기 에스테르에서 기술한 유기 부분으로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 구체예에서, R^{22} 와 R^{23} 중 하나는 수소이고 다른 하나는 C_{2-20} 유기 부분이다. 통상적으로 유기 부분은 약 1-20의 탄소 원자와 독립적으로 선택되는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 헤테로원자를 포함하고, 이는 대체로 산소, 질소, 황과 인 중에서 선택된다. 만약, 예컨대 충분한 유연성을 갖거나 아미노산-스테로이드 결합에 근접하게 카르복실기를 위치시킬 수 있는 배열을 갖는다면 보다 큰 구조가 적절할 수 있으나, 일반적으로 보다 빠른 가수 분해를 원한다면 간접 원자를 거의 이용하지 않는다.

보통, R^{22} 는 $-\text{H}$, 메틸 또는 히드록시메틸이고, 일반적으로 $-\text{H}$ 이며, R^{23} 은 천연 발생 아미노산의 측쇄 또는 작용기이다. 아미노산 측쇄는, 이 측쇄가 상응하는 천연 화합물, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 치환된 그 유도체, 예컨대 알킬, 에테르 또는 알콕시(예컨대, 메톡시, 에톡시, 프로포시) 치환된 유도체로서 C_{1-15} 상동물인 동족체를 포함한다. 일반적으로, 카르복실-포함의 측쇄에서, 측쇄 카르복실의 C 원자가 5 미만의 원자에 의해 N에 결합된다면, 카르복실이 임의로, 예컨대 에스테르화 또는 아미드화에 의해 블록될 것이고, 이 때 에스테르 또는 아미드 결합은 생체내에서 가수분해될 수 있다. R^{22} 는 또한 R^{30} 과 함께 프롤린 잔사($-\text{CH}_2-$)₃을 형성한다. 따라서, R^{23} 은 일반적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 및 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}_2$ 와 같은 측기이다. R^{23} 은 또한 1-구아니디노프로프-3-일, 벤질, 4-히드록시벤질, 이미다졸-4-일, 인돌-3-일, 메톡시페닐과 에톡시페닐을 포함한다. 최적의 R^{30} 기는 종래의 분석을 이용하여 용이하게 선택된다.

일반적으로, 아미노산 잔사는 후술하는 화학식의 구조를 갖는다. 대체로, n은 1 또는 2이고, R^{22} 는 $-\text{H}$ 이며 R^{23} 은 다음 작용기 중 한가지 이상을 포함하는 부분이다; 아미노, 카르복실, 아미드, 카르복실 에스테르, 히드록실, C_{6-7} 아릴, 에테르(-O-), 티오에테르(-S-), n-, s- 또는 t-알킬(C_{1-6}), 구아니디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 술프히드릴, 술폭사이드와 포스포릴. R^{22} 와 R^{23} 치환체는, 여기서 기술한, 예컨대 에스테르, 에테르 또는 카르보네이트를 포함하는 광범하게 다양한 구조를 가질 수 있다.

아미노산 잔사가 한가지 이상의 키랄 중심을 포함할 때, D, L, 메조, 트레오 또는 에리트로(적절하게) 라세메이트 또는 그 혼합물 중 어떠한 것도 본 발명의 범위내에 있다. 일반적으로 비-효소적인 수단의 가수 분해에 의지하는 것이 바람직하다면, D 이성질체를 이용해야 한다. 한편, L 이성질체는 가능한 표적화 효소 가수 분해 뿐 아니라 비-효소적으로도 가능하므로 보다 유통성이 있으며, 위장관에서 아미노산 또는 디펩티딜 운반에 의해 보다 유효하게 운반된다.

적절한 아미노산 잔사의 구체예는 다음을 포함한다: 글리실; 아미노폴리카르복실산, 예컨대 아스파르트산, β -히드록시아스파르트산, 글루타민산, β -히드록시글루타민산, β -메틸아스파르트산, β , β -디메틸아스파르트산, γ -히드록시글루타민산, β , γ -디히드록시글루타민산, β -페닐글루타민산, γ -메틸렌글루타민산, 3-아미노아디프산, 2-아미노페넬린산, 2-아미노수베린산과 2-아미노세바신산 잔사; 글루타미닐과 아스파라기닐과 같은 아미노산 아미드; 폴리아미노- 또는 다염기-모노카르복실산, 예컨대 아르기닌, 라이신, β -아미노알라닌, γ -아미노부티린, 오르니틴, 시트룰린, 호모아르기닌, 호모시트룰린, 5-히드록시-2,6-디아미노헥사논산(일반적으로, 알로히드록시라이신을 포함하는 히드록시라이신)과 디아미노부티르산 잔사; 히스티디닐과 같은 그밖의 염기 아미노산 잔사; α , α' -디아미노숙신산, α , α' -디아미노글루타르산, α , α' -디아미노아디프산, α , α' -디아미노페넬린산, α , α' -디아미노- β -히드록시피넬린산, α , α' -디아미노수베린산, α , α' -디아미노아젤란산과 α , α' -디아미노세바신산 잔사와 같은 디아미노디카르복실산; 프롤린, 4- 또는 3-히드록시-2-피롤리딘카르복실산(일반적으로 알로히드록시프롤린을 포함하는 히드록시프롤린), γ -메틸프롤린, 피페콜린산, 5-히드록시피페콜린산, $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{\text{PR}}]_2$, 이 때 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고 R^{PR} 은 $-\text{H}$ 또는 보호기이며, 아제티딘-2-카르복실산 잔사; 모노- 또는 디-알킬(통상적으로 C_{1-8} 분지형 또는 표준형) 아미노산, 예컨대 알라닌, 발린, 로이신, 알릴글리신, 부티린, 노르발린, 노르로이신, 헵틸린, α -메틸세린, α -아미노- α -메틸- γ -히드록시발레르산, α -아미노- α -메틸- δ -히드록시발레르산, α -아미노- α -메틸- ε -히드록시카프로산, 이소발린, α -글루타민산, α -아미노이소부티르산, α -아미노디에틸아세트산, α -아미노디이소프로필아세트산, α -아미노디- n -프로필아세트산, α -아미노디이소부틸아세트산, α -아미노디- n -부틸아세트산, α -아미노에틸이소프로필아세트산, α -아미노- n -프로필아세트산, α -아미노디이소아미아세트산, α -메틸아스파르트산, α -메틸글루타민산, 1-아미노시클로프로판-1-카르복실산; 이소로이신, 알로이소로이신, tert-로이신, β -메틸트립토판과 α -아미노- β -에틸- β -페닐프로페온산 잔사; β -페닐세리닐; 지방성 α -아미노- β -히드록시 액시드, 예컨대 세린, β -히드록시로이신, β -히드록시노르로이신, β -히드록시노르발린과 α -아미노- β -히드록시스테아르산 잔사; α -

아미노, α -, γ , δ - 또는 ε -히드록시 액시드, 예컨대 호모세린, γ -히드록시노르발린, δ -히드록시노르발린과 앱실론-히드록시노르로이신 잔사; 카나비닐과 카나리닐, γ -히드록시오르니티닐; 2-헥소사민산, 예컨대 D-글루코사민산 또는 D-갈락토사민산 잔사; α -아미노- β -티올, 예컨대 폐니실라민, β -티올노르발린 또는 β -티올부티린 잔사; 시스테인을 포함하여, 설피 함유의 그밖의 아미노산 잔사; 호모시스테인; β -페닐메티오닌; 메티오닌; S-알릴-L-시스테인 술폭사이드; 2-티올히스티딘; 시스타티오닌; 및 시스테인 또는 호모시스테인의 티올 에테르; 폐닐알라닌; 트립토판과 고리-치환된 α 아미노산, 예컨대 폐닐- 또는 시클로헥실아미노산 α -아미노페닐아세트산, α -아미노시클로헥실아세트산 및 α -아미노- β -시클로헥실프로피온산; 아릴, 저급 알킬, 히드록시, 구아니디노, 옥시알킬에테르, 니트로, 설피 또는 할로-치환된 폐닐(예컨대, 티로신, 메틸티로신과 o-클로로-, p-클로로, 3,4-디클로로, o-, m- 또는 p-메틸-, 2,4,6-트리메틸-, 2-에톡시-5-니트로, 2-히드록시-5-니트로와 p-니트로-페닐알라닌)을 포함하는 폐닐알라닌 동족체와 유도체; 푸릴-, 티에닐-, 피리딜-, 피리미디닐-, 푸린 또는 나프틸알라닌; 및 키누레닌, 3-히드록시키누레닌, 2-히드록시트립토판과 4-카르복시트립토판 잔사를 포함하는 트립토판 동족체와 유도체; 사르코신(N-메틸글리신), N-벤질글리신, N-메틸알라닌, N-벤질알라닌, N-메틸페닐알라닌, N-벤질페닐알라닌, N-메틸발린과 N-벤질발린을 포함하는 α -아미노 치환된 아미노산 잔사; 및 세린, 트레오닌, 알로트레오닌, 포스포세린과 포스포트레오닌 잔사를 포함하는 α -히드록시와 치환된 α -히드록시 아미노산 잔사.

앞서 언급한 중의 어떠한 하나 또는 그밖의 알려진 아미노산을 본 발명에 적절하게 적용시킬 수 있다. 통상적으로 아미노산은 자촉매적으로 아미노산-스테로이드 결합을 가수 분해시킬 수 있다. 따라서, 이들은 통상적으로, 생체내에서 가수분해되는 자유 카르복실기 또는 아민기를 포함한다.

또한 소수성 아미노산, 예컨대 모노- 또는 디-알킬 또는 아릴 아미노산, 시클로알킬아미노산 등이 흥미롭다. $R^{29}-R^{34}$ ($R^{31}-R^{34}$ 는 하기에 정의함)와 함께, 이들 잔사는 화학식 1 또는 화학식 2 화합물의 친지성을 조절함으로써 세포 투과에 공헌할 수 있다.

펩타이드. 1, 2, 3 또는 그 이상의 R^{1-4} 는 "펩타이드", 즉 상기 정의한대로 두개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 통상적으로 아미노산은 인접한 아미노산 잔사간 표준의 펩타이드 결합, 즉 -CO-NH-를 통해 결합한다. 펩타이드는 디펩타이드(다이머), 트리펩타이드(트라이머), 4, 5, 6, 8, 10 또는 15 잔사의 짧은 펩타이드 및 약 100 이상의 잔사를 갖는 보다 긴 펩타이드 또는 단백질을 포함한다. 펩타이드를 포함하는 본 화합물은 면역원, 전구약물 또는 그밖의 스테로이드 유도체에 대한 합성 전구체로서 이용될 수 있다. 한 구체예에서 펩타이드는 첫번째 잔사와 다음 잔사를 스테로이드 잔사에 결합시키는 펩타이드 결합에서 펩타이드 분해성 효소의 절단 부위를 포함할 것이다. 이러한 절단 부위는 임의로 효소의 인식 구조, 예컨대 가수 분해성 효소, 예컨대 혈정 또는 세포에 존재하는 펩티다제에 의해 인식되는 특정 잔사에 의해 공격 당한다.

펩타이드 분해성 효소는 잘 알려져 있고, 구체적으로 카르복시펩티다제를 포함한다. 카르복시펩티다제는 C-말단의 잔사를 제거시켜 폴리펩타이드를 분해하고, 많은 경우에 특히 C-말단의 서열에 특이적이다. 이러한 효소와 기질의 요구 조건은 일반적으로 잘 알려져 있다. 예를 들어, 일정한 쌍의 잔사와 자유 카르복실 말단을 갖는 디펩타이드는 그 α -아미노기를 통해 스테로이드 핵에 공유적으로 결합한다. 펩타이드는 적절한 디펩티다제, 프로테아제 또는 화학적 가수 분해에 의해 인접한 아미노산 잔사의 카르복실을 남기면서 자촉매 작용으로 아미데이트 결합을 절단한다.

디펩디딜기의 적절한 구체예(단일한 문자 기호로 표시함)를 후술하는 표에 나타내었다.

기호	1-문자	3-문자	아미노산
Y	Tyr	티오신	
G	Gly	글라이신	
F	Phe	페닐알라닌	
M	Met	메티오닌	
A	Ala	알라닌	
S	Ser	세린	
I	Ile	이소로이신	
L	Leu	로이신	
T	Thr	트레오닌	
V	Val	발린	
P	Pro	프롤린	
K	Lys	라이신	
H	His	히스티딘	
Q	Gln	글루타민	
E	Glu	글루타민산	
W	Trp	트립토판	
R	Arg	아르기닌	
D	Asp	아스파르트산	
N	Asn	아스파라긴	
C	Cys	시스테인	

디펩타이드

AA, AR, AN, AD, AC, AE, AQ, AG, AH, AI, AL, AK, AM, AF, AP, AS, AT, AW, AY, AV, RA, RR, RN, RD, RC, RE, RQ, RG, RH, RI, RL, RK, RM, RF, RP, RS, RT, RW, RY, RV, NA, NR, NN, ND, NC, NE, NQ, NG, NH, NI, NL, NK, NM, NF, NP, NS, NT, NW, NY, NV, DA, DR, DN, DD, DC, DE, DQ, DG, DH, DI, DL, DK, DM, DF, DP, DS, DT, DW, DY, DV, CA, CR, CN, CD, CC, CE, CQ, CG, CH, CI, CL, CK, CM, CF, CP, CS, CT, CW, CY, CV, EA, ER, EN, ED, EC, EE, EQ, EG, EH, EI, EL, EK, EM, EF, EP, ES, ET, EW, EY, EV, QA, QR, QN, QD, QC, QE, QQ, QG, QH, QI, QL, QK, QM, QF, QP, QS, QT, QW, QY, QV, GA, GR, GN, GD, GC, GE, GQ, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN, HD, HC, HE, HQ, HG, HH, HI, HL, HK, HM, HF, HP, HS, HT, HW, HY, HV, IA, IR, IN, ID, IC, IE, IQ, IG, IH, II, IL, IK, IM, IF, IP, IS, IT, IV, IY, IV, LA, LR, LN, LD, LC, LE, LQ, LG, LH, LI, LL, LK, LM, LF, LP, LS, LT, LW, LY, LV, KA, KR, KN, KD, KC, KE, KQ, KG, KH, KI, KL, KK, KM, KF, KP, KS, KT, KW, KY, KV, MA, MR, MN, MD, MC, ME, MQ, MG, MH, MI, ML, MK, MM, MF, MP, MS, MT, MW, MY, MV, FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FY, FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, PG, PH, PI, PL, PK, PM, PF, PP, PS, PT, PW, PY, PV, SA, SR, SN, SD, SC, SE, SQ, SG, SH, SI, SL, SK, SM, SF, SP, SS, ST, SW, SY, SV, TA, TR, TN, TD, TC, TE, TQ, TG, TH, TI, TL, TK, TM, TF, TP, TS, TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ, WG, WH, WI, WL, WK, WM, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW, VY, VV

이러한 디펩타이드는 양자의 아미노산이 L 배열, D 배열 또는 그 배열의 혼합상에 있는 종류를 포함한다.

트리펩타이드, 즉 연결된 세개의 아미노산 잔사가 또한 구체예에서 유용하다. 트리펩타이드는, A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W 또는 Y가 표준의 웨프타이드 결합에 의해 표준의 웨프타이드 결합 또는 상기 나열한 디펩타이드의 어떠한 카르복실 말단에 결합한 것들을 포함한다. 서열 -X1-프로-X2- (이 때 X1은 어떠한 아미노산이고 X2는 수소, 어떠한 아미노산 잔사 또는 프롤린의 카르복실 에스테르이다)는 관강내 카르복시펩티다제에 의해 절단되어 자유 카르복실의 X1을 생성하며, 이것은 자촉매 작용으로 아미데이트 결합을 차례로 절단한다. X2는 일반적으로 X2 카르복시기인 벤질에스테르이다. 그밖의 구체예는 동일하거나 다른 디펩타이드일 수 있는(예컨대 AA와 AA가 함께 결합되거나 AA와 GI가 함께 결합됨) 상기 나열한 어떠한 두개의 디펩타이드가 아미노 말단 또는 카르복실 말단을 통한 웨프타이드 결합에 의해 서로 결합한 것과 같은 테트라펩타이드를 포함한다. 한개, 두개 또는 그 이상의 테트라펩타이드가 테트라펩타이드의 아미노 또는 카르복실 말단을 통해 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물에 결합할 것이다.

몇몇 구체예에서, 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물은 한가지 이상의 아미노산과, 구조 (A), (B) 또는 (C)의 웨프타이드를 포함한다:

(A) $R^{32}-NH-\{[C(R^{29})(R^{30})]_b-C(O)-N(R^{31})\}_f-[C(R^{29})(R^{30})]_a-C(O)-O-$ 스테로이드,

(B) $R^{33}-O-\{C(O)-[C(R^{29})(R^{30})]_d-N(R^{31})\}_g-C(O)-[C(R^{29})(R^{30})]_c-N(R^{31})-O-$ 스테로이드, 또는

(C) $R^{33}-O-\{C(O)-[C(R^{29})(R^{30})]_d-N(R^{31})\}_e-C(O)-[C(R^{29})(R^{30})]_c-N(R^{31})-C(O)-O-$ 스테로이드, 이 때 (A), (B) 또는

(C)는 독립적으로 선택되고, R^1 내지 R^4 중 1, 2, 3 또는 그 이상에 결합하며, 이 때 각 R^{29-31} 은 독립적으로 선택된다; R^{29} 는 독립적으로 -H 또는 C1-20의 유기 부분이다(예컨대, C_{1-6} 알킬, 예컨대, $-CH_3$ 또는 $-C_2H_5$); R^{30} 은 독립적으로 아미노산의 측쇄이고, 상기 기술한 천연 발생 아미노산의 측쇄를 포함하며, 예컨대 $-H$, $-CH_3$, $-CH_2C_6H_5$ 이고; R^{31} 은 -H 또는 보호기이고; R^{32} 와 R^{33} 은 독립적으로 -H, 보호기, 에스테르 또는 아미드를 포함하며, 이 때 각 원자 또는 작용기는 독립적으로 선택된다; a, b, c와 d는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 일반적으로 1이다; e, f와 g는 독립적으로 0 내지 약 1000의 정수이고, 통상적으로 이들은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다; a, b, c와 d는 독립적으로 1 또는 2이다; e, f와 g는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

만약 아미노산(들) 또는 잔사(들)가 두개 이상의 아민기를 갖는, 예컨대 라이시닐 또는 아르기닐, 또는 오르니티닐 잔사라면, R^{29} 는 일반적으로 -H이고 R^{30} 은 $[C(R^{34})_2]_{n2}N(R^{PR})-$ 을 포함할 것이고, 이 때 $n2$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며, R^{PR} 은 -H 또는 보호기이고, R^{34} 는 독립적으로 -H, C_{1-20} 임의로 치환된 알킬, C_{6-20} 임의로 치환된 아릴, C_{7-20} 임의로 치환된 알킬아릴, C_{7-20} 임의로 치환된 아릴알킬, C_{1-20} 임의로 치환된 알콕시, C_{6-20} 임의로 치환된 아릴록시 또는 헤드록실이

다. 이러한 화합물은 다수의 스테로이드 부분을 포함할 것이다. 예를 들어 라이신 또는 오르니틴의 엡실란(ε) 또는 텔타(δ)와 알파(α) 아미노기들 모두가 스테로이드 부분으로 치환될 때 아미레이트는 활성 약물의 두 가지 분자를 방출할 수 있다고 여겨지고, 각각은 별개의 약물 동력학에 벗어나므로 따라서 더 나아가 지속적인 약물 방출을 예상할 수 있다.

염. 본 구체예는, 비교적 무독성인 약리적으로 허용 가능한 염을 포함하면서, 본 화합물(화학식 1의 화합물)의 염과 복합체를 포함한다. 본 화합물 중 몇몇은, 통상적으로 약 4-10의 pH를 갖는 수용액에서 적어도 부분적인 양전하 또는 음전하를 운반하는 한가지 이상의 부분을 갖고, 이것은 염, 복합체, 부분적인 염의 조성물과 부분적인 복합체 특성 또는 그밖의 비공유적 상호 작용을 형성하는데 참여할 수 있으며, 이 모두를 여기서 "염(들)"으로 언급한다. 일반적으로 염은 생물적으로 적합하거나 약리적으로 허용 가능하며 또는, 특히 포유류 세포에 대하여 비독성이다. 생물적으로 유독성인 염이 본 화합물의 합성 중간물과 함께 임의로 이용된다. 수용성 조성물을 소망한다면, 일반적으로 단가염을 이용한다.

금속 히드록사이드와 본 화합물을 반응시켜 통상적으로 금속염을 제조한다. 이렇게 임의로 제조된 금속염의 구체예로는 Li^+ , Na^+ 및 K^+ 를 포함하는 염이 있다. 적절한 금속 화합물을 첨가시켜 보다 용해성인 염의 용액으로부터 덜 용해성인 금속염을 침전시킬 수 있다. 이 염은, 예컨대 유기 카르복실산과 같은 특정한 유기산 그리고 예컨대 알킬술폰산 또는 수소 헬라이드산과 같은 무기산의 산첨가에 의해 본 화합물에 대한 산성 또는 염기성 센터, 예컨대 본 피리미딘 염기 동족체에 대한 염기성 센터로 형성될 수 있다. 금속염은 Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{++} 또는 Mg^{++} 를 포함하는 것들이다. 그밖의 금속염은 알루미늄, 바륨, 스트론튬, 카드뮴, 비스무쓰, 비소 또는 아연 이온을 포함할 수 있다.

본 화합물의 염(들)은 적절한 양이온, 예컨대 알칼리와 알칼린 토류 금속 이온 또는 포스포린산 또는 포스포닌산기의 산 음이온 부분과 함께 암모늄과 사차 암모늄 이온을 포함할 수 있고, 이들은 본 발명의 폴리머 또는 모노머로 존재할 것이다.

선택된 산을 포함하는 수성, 수성-알코올 또는 수성-유기 용액에서 자유 염기를 용해시키고 이어서 용액을 임의로 증발시키는 표준의 방법에 따라 염을 제조한다. 자유 염기는 산을 포함하는 유기 용액내에서 반응하고, 이 경우 염은 일반적으로 직접 분리되거나 또는 용액이 농축될 수 있다.

적절한 아민염은 안정한 염을 형성하기 위한 충분한 염기성을 갖는 아민을 포함하고, 일반적으로 트리알킬 아민(트리프로필아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민), 프로카인, 디벤질아민, N-벤질-베타펜에틸아민, 에펜아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민과 디시클로헥실아민을 포함하는 저독성의 아민이다.

염은 유기 술폰산 또는 유기 카르복실산 염이고, 예를 들어 염기 센터, 통상적으로 아민에 산을 첨가시켜 제조한다. 예가 되는 술폰산으로는 C_{6-16} 아릴 술폰산, C_{6-16} 헤테로아릴 술폰산과 C_{1-16} 알킬 술폰산, 예컨대 페닐 술폰산, α -나프탈렌 술폰산, β -나프탈렌 술폰산, (S)-캄포르술폰산, 메틸($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 에틸($\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$), *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *s*-부틸, *i*-부틸, *t*-부틸, 펜틸과 헥실 술폰산을 포함한다. 예가 되는 유기 카르복실산은 C_{1-16} 알킬, C_{6-16} 아릴 카르복실산과 C_{4-16} 헤테로아릴 카르복실산, 예컨대 아세틱, 글리콜릭, 락틱, 피루비, 말로닉, 글루타릭, 타타릭, 시트릭, 푸마릭, 술시닉, 말릭, 말레익, 옥살릭, 히드록시말레익, 벤조익, 히드록시벤조익, 페닐아세틱, 신나믹, 살리실릭, 니코티닉과 2-페녹시벤조익을 포함한다.

본 염은 무기산, 예컨대 HF, HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 와 NaClO_3 으로부터 제조되는 것을 포함한다. 임의로 Ca^{++} , Mg^{++} , Li^+ , Na^+ 또는 K^+ 와 같은 양이온과 함께 존재하는 적절한 음이온은 아르세네이트, 아르세나이트 포르메이트, 소르베이트, 클로레이트, 퍼클로레이트, 페리오레이트, 디크로메이트, 글리코데옥시클로레이트, 클로레이트, 데옥시클로레이트, 데스옥시클로레이트, 타우로클로레이트, 타우로데옥시클로레이트, 타우로리토콜레이트, 테트라보레이트, 니트레이트, 니트라이트, 술파이트, 술파메이트, 히포술파이트, 비술파이트, 메타비술파이트, 티오술파이트, 티오시아네이트, 실리케이트, 메타실리케이트, CN^- , 글루코네이트, 글루로네이트, 힙푸레이트, 퍼크레이트, 히드로술파이트, 헥사플루오로포스페이트, 히포클로레이트, 히포클로레이트, 보레이트, 메타보레이트, 텅스테이트와 우레이트를 포함한다.

또한 염은 한가지 이상의 아미노산을 갖는 본 화합물을 포함한다. 많은 아미노산이 적절하고, 아미노산이 통상적으로 염기성기 또는 산성기, 예컨대 라이신, 아르기닌, 히스티딘 또는 글루타민산, 또는 글라이신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소로이신 또는 로이신과 같은 천연 작용기를 갖는 측쇄를 포함하고 있을지라도, 특히 단백질의 구성 성분으로서 발견되는 천연-밸생의 아미노산이 적절하다.

본 조성물은 쪼비터이온(zwitterionic) 형태 뿐 아니라 비이온화된 형태의 화합물, 그리고 수산화물로서 화학량론적인 물의 양을 갖는 화합물을 포함한다.

입체이성질체. 본 화합물(화학식 1의 화합물)은 강화되거나 분해된 모든 광학 이성질체 또는 설명으로부터 명백한 모든 비대칭성 원자를 포함한다. 그 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 개개의 광학 이성질체 뿐 아니라 라세미와 부분입체이성질체 혼합물을 분리하거나 합성할 수 있고 이들 모두가 본 발명의 범위내에 있다. 본 발명의 화합물, 예를 들어 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 에서 키랄 센터가 발견된다.

여기서 거울상 이성질적으로 강화된 또는 순수한 이성질체를 제조하는데 다음 중 한가지 이상의 방법을 이용할 수 있다. 이 방법을 대략 그 우선적인 순서대로 나열한다, 즉 대개 자발적인 결정화 이전에 크로마토그래피 분석을 하기에 앞서 키랄 전구체로부터 입체 특이적인 합성을 적용시켜야 한다.

입체 특이적인 합성은 구체예에서 기술한다. 이러한 종류의 방법은 적절한 키랄 출발 물질이 이용가능하고 선택된 반응 단계가 키랄 부위에 소망하지 않는 라세미화를 야기시키지 않을 때 편리하게 이용할 수 있다. 입체 특이적인 합성의 한가지 이점은, 이것이 최종 생성물로부터 제거시켜야 하는 소망하지 않는 거울상 이성질체를 생성하지 않으며, 그 때문에 전체적인 합성 수율을 낮추는 것이다. 일반적으로 당업자는 소망하는, 거울상 이성질적으로 강화되거나 순수한 이성질체를 입체 특이적인 합성에 의해 얻으려면 어떠한 출발 물질과 반응 조건을 이용해야 하는지 이해할 것이다.

관례적인 실험에 따라 적절한 입체 특이적 합성을 실험적으로 설계하거나 측정할 수 없다면, 당업자는 그밖의 방법을 생각할 것이다. 일반적으로 유용한 한 방법은 키랄 크로마토그래피 수지 상에서 거울상 이성질체의 크로마토그래피 분석이다. 이들 수지는 칼럼에 충진되고, 일반적으로 퍼클(Pirkle) 칼럼이라 불리며, 시판된다. 칼럼은 키랄 고정상을 포함한다. 라세메이트는 용액내에 존재하며 칼럼상에 부하된 후, HPLC에 의해 분리된다. Proceeding Chromatographic Society - International Symposium on Chiral Separations, Sept. 3-4, 1987 참고. 최적의 분리 기술을 위해 스크린에 이용할 수 있는 키랄 칼럼의 예는 Diacel Chriacel OD, Regis Pirkle Covalent D-phenylglycine, Regis Pirkle Type 1A, Astec Cyclobond II, Astec Cyclobond III, Serva Chiral D-DL=Daltosil 100, Bakerbond DNBLeu, Sumipax OA-1000, Merck Cellulose Triacetate column, Astec Cyclobond I-Beta 또는 Regis Pirkle Covalent D-Naphthylalanine을 포함한다. 이들 칼럼 모두가 모든 라세미 혼합물에 효과적인 것은 아니다. 그러나, 당업자는 특정량의 종래의 스크리닝이 가장 효과적인 고정상을 동정하기 위해 요구되는 것을 이해할 것이다. 이러한 칼럼을 이용할 때 전하가 중성이 아니고, 예컨대 카르복실과 같은 산성 기능이 에스테르화되거나 아미데이트화되지 않도록 본 화합물을 구체적으로 적용시키는 것이 바람직하다.

또다른 방법은 혼합물내 거울상 이성질체를 키랄 보조물을 갖는 부분입체 이성질체로 전환시키고 정규의 칼럼 크로마토그래피에 의해 컨쥬게이트를 분리시키는 것으로 이루어진다. 이것은 구체적으로, 염을 형성하거나 키랄 보조물에 공유 결합하는 자유 카르복실, 아미노 또는 히드록실을 포함하는 경우, 매우 적절한 방법이다. 키랄성 순수 아미노산, 유기산 또는 유기슬론산이 모두 키랄 보조물로서 상당히 연구되었고, 이들은 모두 당해 분야에 잘 알려져 있다. 이러한 보조제로 염을 형성할 수 있고, 또는 이들이 작용기에 공유적으로(그러나 가역적으로) 결합할 수 있다. 예를 들어, 순수한 D 또는 L 아미노산은 카르복실기를 포함하는 본 구체예에서 카르복실기를 아미드화하는데 이용할 수 있고 이후에 크로마토그래피에 의해 분리된다.

효소적 분석은 가능한 평가 중의 또다른 방법이다. 이 방법에서 라세미 혼합물, 일반적으로 저급 알킬 에스테르(카르복실의 예로)내 거울상 이성질체의 공유 유도체를 제조하고 이 유도체를 효소적 절단, 일반적으로 가수 분해시킨다. 이 방법으로 좋은 결과를 얻으려면 입체 특이적인 절단이 가능한 효소를 선택해야 하므로 종종 관례적으로 여러개의 효소를 스크리닝하는 것이 필요하다. 에스테르를 절단하려면, 에스터라제, 포스파타제 및 리파제의 군에서 하나를 선택하고 유도체에 대한 그 활성을 측정한다. 통상적인 에스터라제는 간, 췌장 또는 그밖의 동물 기관에서 얻으며, 돼지의 간 에스터라제를 포함한다.

만약 거울상 이성질체 혼합물을 용액 또는 집괴성의 용해물, 즉 거울상 이성질적으로 순수한 결정의 혼합물로부터 분리한다면, 이 결정은 기계적으로 분리될 수 있고 그에 따라 거울상 이성질적으로 풍부한 제제를 생산한다. 그러나 이 방법은 대규모의 제조에서 실용적이지 못하고 순수한 라세미 화합물에 대해 한정된 가치를 갖는다.

비 대칭 합성은 거울상 이성질체를 증가시키는 또 다른 기술이다. 예를 들어, 키랄 보호기를 보호되어진 작용기와 반응시키고 반응 혼합물의 평형을 유지한다. 만약 반응이 거울 이성질적으로 특이적이라면 생성물이 그 거울상 이성질체를 들릴 것이다.

거울상 이성질체 혼합물의 분리에 관한 추가적인 지침은, 이에 제한하는 것은 아니나, 예로써 다음에서 발견할 수 있다; "Enantiomers, Racemates, and resolutions", Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen (Krieger Publishing Company, Malabar, FL, 1991, ISBN 0-89464-618-4); Part 2, Resolution of Enantiomer Mixture, pages 217-435; 보다 구체적으로, section 4, Resolution by Direct Crystallization, pages 217-251, section 5, Formation and Separation of Diastereomers, pages 251-369, section 6, Crystallization-Induced Asymmetric Transformations, pages 369-378, 및 section 7, Experimental Aspects and Art of Resolutions, pages 378-435; 보다 구체적으로, section 5.1.4, Resolution of Alcohols, Transformation of Alcohols into Salt-Forming Derivatives, pages 263-266, section 5.2.3, Covalent Derivatives of Alcohols, Thiols, and Phenols, pages 332-335, section 5.1.1, Resolution of Acids, pages 257-259, section 5.1.2, Resolution of Bases, pages 259-260, section 5.1.3, Resolution of Amino Acids, pages 261-263, section 5.2.1, Covalent Derivatives of Acids, page 329, section 5.2.2, Covalent derivatives of Amines, pages 330-331, section 5.2.4, Covalent Derivatives of Aldehydes, Ketones, 및 Sulfoxides, pages 335-339, 및 section 5.2.7, Chromatographic Behavior of Covalent Diastereomers, pages 348-354.

다르게 언급하거나 문맥에서 암시하지 않는 한, 액체 성분, 예컨대 본 조성물 또는 배합물내 부형제의 퍼센티지는 성분의 부피 퍼센트(v/v)를 의미한다. 따라서, 20% 프로필렌 글리콜은 본 조성물 또는 배합물내에 존재하는 20% v/v 프로필렌 글리콜을 의미한다. 본 조성물이 지적하는 부형제의 양은 그 사용된 형태, 예컨대 NF 또는 USP 등급 용매 또는 부형제에 의해 영향을 받지 않는다. 따라서, 약 30%의 폴리에틸렌 글리콜 300 NF를 포함하는 본 조성물은, 그밖의 제한, 예컨대 존재하는 물의 양이 과도하지 않다면, 대신 대응하는 USP를 포함할 수 있다.

여기서 이용한, "선천적인 면역성"이란 대상물에서 비특이적인 면역 방어 기작과 통상적으로 관련되는 한가지 이상의 성분을 언급한다. 이들 성분은 선택적인 보완 경로, 예컨대 인자 B, 인자 D와 프로페르딘; NK 세포, 식세포(백혈구, 매크로파지), 호중구, 호산구, 수지상 세포, 섬유 세포; 항-미생물 화학제, 예컨대 디펜신; 물리적 장애 - 피부, 점막 상피; 및 특정한 인터루킨, 케모킨과 사이토킨을 포함한다. 선천적인 면역성은 세포내 기생충 감염, 예컨대 백혈구 세포 감염, 간 감염과 그밖의 감염, 예컨대 임파절 감염에 대항하는 역할을 수행한다. 화학식 1의 화합물 또는 여기서 기술한 방법에 의한 선천적인 면역성 기작의 향상은 탐식리소솜의 융합 또는 이동을 향상시키고, 이것은 몇몇 병원균, 예컨대 미코박테리아 또는 리스테리아(*Listeria*)와 같은 세포내 박테리아를 억제한다.

여기서 이용한대로, CD 문자, 특이적인 면역 세포 아집단, 면역 반응 등에 대한 언급은 일반적으로 인간에서 발견되는 문자, 세포 등에 적용시키는 명칭을 이용한다. 다른 종에서 이러한 문자, 세포 등의 동족체 또는 대조물은 다른 명칭을 가질 것이나, 본 발명내에 포함된다. 다양한 CD 문자와 면역 세포 아집단의 명칭과 기능에 대한 기술은 과학 문헌에서 볼 수 있는 바와 같다. Th0, Th1 또는 Th2 세포와 인간 환자의 관점에서 Th1 또는 Th2 면역 반응에 대한 참조는, 쥐의 Th0, Th1 또는 Th2 면역 세포 또는 반응에 대응하는 인간에 관한 설명이다. A.K.Abbas 등, editors, *Cellular and Molecular Immunology*, W.B.Saunders Company, third edition, 1997, ISBN 0-7216-4024-9, pages 4-469 및 I.Kimber와 M.K.Selgrade, editors, *T.Lymphocyte Subpopulations in Immunotoxicology*, John Wiley & Sons Ltd., 1998, ISBN 0-471-97194-4, pages 1-53.

"면역지배적인 문자"는 시클로스포린, 시클로헥사미드, 미토마이신 C, 아드리아마이신, 택솔(taxol) 및 암포테리신 B와 같은 분자를 의미한다. 이들 분자는 면역계에 독성을 갖는 경향이 있고 직접 또는 간접적으로 면역억제적이며, 즉 구분적인 세포에 독성이 있거나 면역성을 하향 조절할 수 있다.

"스테로이드 수용체"는 유전자 생성물이고, 통상적으로 리간드, 예컨대 천연의 스테로이드 또는 그 동족체, 예컨대 화학식 1의 화합물에 결합할 수 있는 단백질 모노머 또는 다이머이다. 스테로이드 수용체는 오펜(orphan) 스테로이드 수용체를 포함한다. 오펜 스테로이드 수용체는 천연의 리간드 또는 생물적 기능이 적어도 부분적으로 알려지지 않은 단백질이다. 여기서 이용한대로, 스테로이드 수용체는 호모다이머, 예컨대 SXR과 (CAR β)₂, 그리고 헤테로다이머, 예컨대 PXR-CAR β 또는 RXR-CAR β 를 포함한다. 스테로이드 수용체는 또한 이소형태, 예컨대 PXR 수용체에 대한 PXR.1과 PXR.2, 그리고 스테로이드 수용체의 상동물, 예컨대 MB67로 알려진 CAR β 의 상동물을 포함한다. 이소형태는 하나의 유전자에서 핵의 RNA에 대한 별개의 접목 경로에 의해 통상적으로 생성된다. 한편 상동물은 통상적으로 스테로이드 수용체 유전자의 별개의 모사이며, 이 때 유전자 모사는 대조가 되는 스테로이드 수용체의 유전자 생성물에 비해 단지 비교적 작은 차이만을 코

딩 한다. 이러한 차이는 다이머화 영역과 스테로이드 수용체 구조의 스테로이드 결합 영역이 아닌 영역에서 가장 흔히 발견된다. 통상적으로 이소형태와 상동물은 대조가 되는 유전자 생성물 또는 스테로이드 수용체로서 동일하거나 유사한 리간드에 결합한다. 스테로이드 수용체는 인간 또는 동물에서 유래할 수 있고, 예컨대 모든 영장류, 설치류(쥐 포함), 조류, 양, 소, 말, 개 또는 고양이 종 또는 어떠한 종, 또는 여기서 언급하거나 참조로써 인용한 종류의 어떠한 군(예컨대, 과 또는 속) 내 종 중에서 세포 또는 조직으로부터 유래한 세포, 조직, 또는 cDNA 발현 라이브러리에서 얻는다.

스테로이드 수용체와 화학식 1의 화합물을 포함하는 분자의 조합이라는 문맥에서, "본 발명의 복합체" 또는 "복합체"는 스테로이드 수용체와 화학식 1의 화합물, 그리고 임의로 그밖의 분자를 포함하는 복합체를 의미한다. 이러한 그밖의 분자는 (i)DNA 인식 서열(이후 "DNARS"), 즉 스테로이드 수용체가 특이적으로 인식하거나 결합하는 서열, (ii)스테로이드 수용체-화학식 1의 화합물 복합체에 결합할 수 있는 전사 인자를 포함한다. 여기서 이용한대로, 이들 복합체는 시험관내 또는 생체내, 또는 무-세포계 중 세포내에 발생할 수 있다. 예를 들어, 복합체는 스테로이드 수용체 헤테로다이머-화학식 1의 화합물 조합, 스테로이드 수용체 호모다이머-화학식 1의 화합물 조합, 스테로이드 수용체 모노머-화학식 1의 화합물 조합, 스테로이드 수용체 헤테로다이머-화학식 1의 화합물-DNA(또는 DNARS) 조합, 스테로이드 수용체 호모다이머-화학식 1의 화합물-DNA(또는 DNARS) 조합, 스테로이드 수용체 헤테로다이머-화학식 1의 화합물-전사 인자 조합, 스테로이드 수용체 호모다이머-화학식 1의 화합물-전사 인자 조합과 스테로이드 수용체 호모다이머-화학식 1의 화합물-DNA(또는 DNARS)-전사 인자 조합을 포함한다.

"촉진제"와 "길항제"는 각각 수용체의 활성을 증가시키거나 감소시키는 화합물 또는 조성물이고, 이것은 조절된 유전자의 전사를 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 수용체(그리고 전사 인자)는 전사를 강화시키거나 감소시킴으로써 그 목적이 되는 유전자(들)의 전사를 조절할 수 있다.

일반적인 방법. 다양한 조성물내 물 또는 용매의 함량을 결정하기 위한, 예를 들어 Karl Fischer(KF)와 건조상 손실(LOD)의 방법을 기술한다. LOD는 샘플내 모든 휘발물을 측정하는 한편, KF는 통상적으로 모든 물을 측정하는데 이용된다. 물만이 휘발물로 존재할 때, 주어진 조성물에 대한 LOD 수치는 KF 수치와 같거나 그 미만이 된다. KF는 화합물의 수화물내 물을 측정하고 LOD는 물과, 존재할 수 있는 그밖의 휘발물의 양 모두를 측정한다. 본 조성물과 배합물은 공개된 방법 (U.S. *Pharmacopoeia*, vol.23, 1995, chapter<921>, U.S. *Pharmacopeial Convention*, Inc., Rockville, MD)과 제조자의 전량계 기구에 따라 KF 적정(예컨대, Metrohm 684 KF 전량계 또는 등량계를 이용)에 의해 물의 함량을 편리하게 측정한다. 5곳 분석 저울(Sartorius, Model RC210D, 또는 적절한 등량계)을 이용하여 분석에 이용된 물질의 양, 약 50-100mg을 측정하였다. 본 조성물과 배합물내에 특정된 물의 양은 KF 분석에 의해 얻어진 양이다.

다양한 결정성 화합물의 특징을 나타내기 위해 분말 X-선 회절(XRD) 방법을 이용하였다(U.S. *Pharmacopoeia*, volume 23, 1995, <941>, p.1843-1845, U.S. *Pharmacopeial Convention*, Inc., Rockville, MD; Stout 등, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillan Co., New York, N.Y., 1986). 비록 약하거나 매우 약한 회절 피크가 항상 결정의 연속적인 회분에서 얻는 회절 패턴을 반복적으로 나타내지 않을지라도, 결정성 화합물에서 얻은 회절 패턴, 또는 그 분배는 일반적으로 주어진 결정 형태에 특징적이다. 또한 상대적인 XRD 밴드의 강도, 구체적으로 낮은 각도에서 X-선 별생치(낮은 세타)는, 예컨대 결정 성질, 입자 크기 또는 그밖의 측정 조건상의 차이에서 발생하는 우선적인 배향 효과 때문에 다양할 수 있다. XRD 스펙트럼상의 피크는 통상적으로 주어진 세타 수치 +/- 약 0.1 내지 0.2에서 정의된다. 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 주된 강도를 갖는 XRD 피크에서 얻은 XRD 정보는, 임의로 한가지 이상의 그밖의 진단 수치(용해점, DSC, IR)와 함께, 동일한 화합물을 포함하는 그밖의 결정형으로부터 얻은 BrEA 헤미하이드레이트와 같은 결정성 물질을 특징짓거나 설명하는데 대체로 적절하다.

BrEA 헤미하이드레이트와 같은 결정성 물질을 동정하거나 설명하는데 이용되는 또 다른 기법으로는 용해점(MP), 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 적외선 흡수 스펙트로스코피(IR) 수치가 있다. DSC는 결정 구조가 변하거나 용해될 때 결정이 흡수하거나 방출시키는 열로 인한 열 전이 온도를 측정한다. MP 수치와 DSC 열 전이 온도는 통상적으로 연속적인 분석상에서 약 1 또는 2°C 범위내로 재생산할 수 있다. IR은 특정한 빛의 파장에 반응하여 진동하는 작용기, 예컨대 히드록실과 연관된 특정한 화학 결합의 존재와 관련있는 적외선 빛의 흡수를 측정한다.

발명의 구체예. 본 발명은 통상적으로 BrEA의 다른 형태, 예컨대 무정형 BrEA 또는 무수 BrEA가 실질적으로 존재하지 않는, BrEA 헤미하이드레이트를 제공한다. 여기서 이용한대로, BrEA 헤미하이드레이트 또는 결정성 BrEA 헤미하이드레이트는 정의된 삼-차원 공간 패턴 또는 격자내에 실질적인 모든 구성 분자가 정연하게 배열된 고체 BrEA와 물을 언급한다. 결정성 BrEA 헤미하이드레이트는 한가지 이상의 결정형, 예컨대 정제, 로드, 플레이트 또는 침상을 포함할 수 있다. BrEA의 다른 형태가 실질적으로 존재하지 않는 BrEA 헤미하이드레이트는, 제제내 BrEA의 약 55% w/w 이상이 BrEA 헤미하이드레이트로서 존재하는 건조 또는 실질적으로 건조(액체(들)는 총 중량의 약 10% w/w 미만으로 포함)된 고체 제

제를 의미한다. 이러한 조성물은 통상적으로 약 60% w/w 이상, 또는 약 70% w/w 이상, 또는 약 80% w/w 이상, 일반적으로 약 90% w/w 이상 또는 약 95% w/w 이상, 또는 약 98% w/w 이상의 BrEA 헤미하이드레이트를 포함하고, 그 나머지가 무정형 또는 무수 BrEA와 같은 BrEA의 다른 형태로서 존재한다. 고체 BrEA 헤미하이드레이트는 통상적으로 약 90% w/w 이상, 일반적으로 약 97% w/w 이상 또는 약 98% w/w 이상의 화합물을 포함하고, 부산물이 약 10% w/w 미만, 일반적으로 약 3% 또는 2% w/w 미만이며 이것은 BrEA의 16 β 이성질체 또는 BrEA 합성 중 한가지 이상의 부산물일 수 있다. 종종 고체내 또는 액체 배지내에 존재하는 고체 BrEA은 다른 형태의 BrEA를 검출할 수 없는 양으로 포함하고(예컨대 FTIR, DSC 또는 XRD와 같은 표준의 분석법 이용) 헤미하이드레이트는 따라서 존재하는 BrEA의 총량 중 약 99–100% w/w를 차지할 것이다.

본 발명의 다른 구체예는 한가지 이상의 다른 형태의 BrEA, 예컨대 무정형 BrEA 또는 무수 BrEA, 및 임의로 한가지 이상의 부가적인 성분, 예컨대 여기서 기술한 어떠한 부형제를 포함하는 조성물내에서 상당한 양의 BrEA 헤미하이드레이트를 포함하는 조성물을 제공한다. 여기서 이용한대로, 이 조성물내에 존재하는 BrEA 헤미하이드레이트의 "상당한 양"이란 존재하는 BrEA의 총량 중 약 15–20% w/w 이상 또는 약 20% w/w 이상의 BrEA 헤미하이드레이트를 포함하는 것이고, 통상적으로 약 25% w/w 이상, 보다 구체적으로 약 30% w/w 이상, 종종 약 35% w/w 이상 및 일반적으로 약 45% w/w 이상이다. 이들 조성물은 대체로 고체, 예컨대 배합물 또는 단위 투여형이나, 또한 혼탁액, 침전물, 겔 및 고체 BrEA를 포함하는 콜로이드일 수 있다. 혼탁액과 침전물은, 예컨대 물을 함유하는 용액으로부터 BrEA 헤미하이드레이트를 침전시키거나 액상 부형제(들)에 고체 BrEA를 첨가시킴으로써 발생할 수 있다. 명백하게, 상당한 양의 BrEA를 함유하는 조성물에는 상기 기술한대로 고체 BrEA의 다른 형태가 실질적으로 존재하지 않는다.

BrEA 헤미하이드레이트는 다음 중 한가지 이상을 특징으로 하는 BrEA 헤미하이드레이트에 대한 조건에 의해 동정될 수 있다; (1) 용해 또는 분해점 또는 범위(임의로 +/–2°C로서 표현됨), (2) 한가지 이상의 BrEA 헤미하이드레이트의 DSC 전이 온도 또는 범위(임의로 +/–2°C로서 표현할 수 있는 어떠한 것), (3) 한가지 이상의 특징적인 BrEA 헤미하이드레이트의 IR 흡수 밴드, (4) Cu-K α 조사를 이용한 BrEA 헤미하이드레이트의 XRD 스펙트럼에서 얻은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 가장 높은 강도의 XRD 피크(임의로 +/–0.1°세타 또는 +/–0.2°세타로서 표현되는 한가지 이상의 어떠한 것)(본질적으로, 예컨대 U.S. *Pharmacopoeia*, volume 23, 1995, <941>, p. 1843–1845에서 기술한 방법에 따라 얻음), (5) 약 3% 미만 또는 약 2% w/w 미만으로 다른 화합물이 존재, (6) 건조 BrEA 헤미하이드레이트 중 약 2.5% w/w의 물 함량(예컨대 2.3–2.7% w/w), 이 때 건조 BrEA 헤미하이드레이트는 여과에 의해 건조되고, 임의로 헥산과 같은 용매로 한번 세척되며 더 이상의 중량 손실이 발생하기 않을 때까지 약 60°C에서 24시간 이상 진공으로 건조시킨 화합물을 의미하고(예컨대, Karl Fisher 또는 U.S. *Pharmacopoeia*, vol. 23, 1995, p 1801–1802 또는 1840–1843 방법 <731> 또는 <921>에서 기술한 그밖의 방법에 의해 본질적으로 물 함량을 측정한다), (7) BrEA 헤미하이드레이트의 단일 결정 X-선 결정학으로 얻은 세포상수와 배향 매트릭스(예컨대 WO 99/04774의 실시예 13에 기술한 바에 따라 본질적으로 얻음), (8) 편광된 빛 현미경에 의해 약 100X 내지 약 150X 확대하여 관찰한 결정형의 종류 또는 (9) 평균 BrEA 헤미하이드레이트의 결정 크기와 형태 등급.

따라서, 예를 들어 BrEA 헤미하이드레이트는 그 IR 흡수 밴드, 예컨대 1741cm^{–1}와 1752cm^{–1}에서 카르보닐 피크, 그 용해점 또는 분해점 또는 범위 및/또는 세타(X-선 회절 각도) 수치 17.8, 23.8, 24.2, 26.9–27.2, 28.6, 30.1 및 32.2에서 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 XRD 피크(일반적으로 가장 높은 강도의 피크) 중 한가지 이상에 의해 특성을 나타낼 수 있다.

BrEA 헤미하이드레이트는 인체용 약리제 또는 수의적 용도에 적절한 부형제(들)를 포함하는 조성물의 제조에 적합하다. 이러한 조성물은 배합물과 단위 투여형태를 제조하는데 이용된다. 단위 투여 형태란 통상적으로 타블렛, 캡슐, 로젠지 (lozenge) 또는 무균의 용액이고, 비경구 투여를 위한 무균 용액을 포함한다. 고체 단위 투여형태는 통상적으로 약 5–1000mg의 BrEA 헤미하이드레이트를 포함하고, 통상적으로 1회 분량당 약 20–400mg, 예컨대 약 25mg, 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg 또는 약 250mg이다.

본 발명은 물, 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온과 C1–C6 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올) 및 물을 접촉시키는 것으로 이루어지는 BrEA 헤미하이드레이트의 제조 방법을 제공한다. 통상적으로 단지 한개의 C1–C6 알코올, 예컨대 에탄올이 존재하고, 이것은 무수물이거나 약 2% w/w 까지의 물을 포함할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 본 방법은 약 5–25% w/w 물, 약 30–45% w/w 에탄올과 약 30–45% w/w의 BrEA 제제를 포함하는 용액을 이용한다. 통상적인 BrEA 제제는 약 80% w/w 이상, 일반적으로 약 90% w/w 이상 또는 약 95% w/w 이상의 BrEA를 함유하는 고체 제제이다. 이 용액은 약 18–22% w/w 물, 약 37–43% w/w 에탄올과 약 37–43% w/w의 BrEA 제제를 포함할 것이다. 침전 또는 결정법을 수행할 때, 용액은 약 -20°C 내지 약 45°C의 온도, 일반적으로 약 0°C 내지 약 20°C의 온도에 존재할 것이다. 용액을 이 온도에서 약 30분 내지 약 12시간 동안 유지시키고, 결정화 동안 느리거나 온전한 교반을 이용하여 임의로 교반시킨다.

관련 구체예는 약 15-25% w/w 이상의 물, 약 35-45% w/w의 BrEA 제제 및 약 35-45% w/w 이상의 한가지 이상의 물과 섞일 수 있는 용매, 통상적으로 C₁₋₆ 알코올(메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올)을 포함하는 용액으로부터 BrEA를 침전시키는 것으로 이루어지는, BrEA 헤미하이드레이트의 제조 방법을 제공한다. BrEA 제제는 임의로 BrEA 합성 중 한가지 이상의 부산물을 포함할 수 있다. 통상적인 BrEA 헤미하이드레이트 제제 또는 회분은 약 5% w/w 미만, 일반적으로 약 3% w/w 미만 또는 약 2% w/w 미만의 다른 화합물, 예컨대 BrEA 합성 중 부산물을 함유한다. 이 방법의 양상은 물을, BrEA 및 C₁₋₆ 알코올(예컨대 에탄올) 또는 아세톤과 같은 유기 용매를 포함하는 유기 용액과 접촉시키는 것이다. 이 용액에 물을 첨가시켜 BrEA 헤미하이드레이트의 침전을 유발한다. BrEA 헤미하이드레이트 결정 또는 침전물을 함유하는 용액은, 이후에 통상적으로 주위 온도에서 건조 및 저장되고 고체 BrEA를 제조하는데 이용되어 본 발명을 구현한다.

물-함유의 용액으로부터 BrEA 헤미하이드레이트의 침전은, 예컨대 포화되거나 거의 포화된 BrEA 용액, 포화되거나 거의 포화된 BrEA 용액의 진공 농축물(이것은 통상적으로 비교적 저온, 일반적으로 약 15-25°C에서 수행됨)을 이용하여 용액의 온도를 낮추고, BrEA 헤미하이드레이트 결정(예컨대 1-10L 용액 당 약 10-100mg)을 이용하여 포화되거나 거의 포화된 BrEA 용액을 씨딩(seeding)하며, 포화되거나 거의 포화된 BrEA 용액을 가열하고(약 25-35°C에서 수분 동안, 이어서 온도를 떨어뜨리거나 적극적으로 용액을 냉각), 임의로 BrEA 헤미하이드레이트 결정과 함께 용액을 씨딩하거나 액체, 예컨대 추가의 물 또는 에탄올을 포화되거나 거의 포화된 BrEA 에탄올-물 용액에 첨가시켜 용액이 과포화되도록 하는, 알려진 방법에 따른다. BrEA는 또한 아세톤과 아세톤-에탄올을 포함하는 그밖의 용매 또는 용매계로부터 침전될 수 있다. 이러한 용매는 통상적으로 물과 섞일 수 있다. BrEA의 2-단계 침전을 또한 고체 BrEA 헤미하이드레이트를 회수하는데 이용할 수 있다. 예컨대 초기 침전과 고체의 회수에 이어, 모 알코올을 냉각 및 씨딩, 또는 모 알코올을 주위 온도에서 약 하루, 이틀 또는 그 이상 동안 방치시켜 결정의 두번째 수확물을 얻는다. BrEA 헤미하이드레이트 결정은, 여기서 본질적으로 기술한대로, 임의로 결정화될 수 있고, 추가로 최종 고체의 순도를 높일 수 있다. 유기 화합물의 결정화 방법을 기술하고 있다: A.S.Myerson, *Handbook of Industrial Crystallization*, 1993, Butterworth-Heinemann, Stoneham, MA, p 1-101.

그밖의 관련 구체예는 BrEA와 유기 용매를 함유하는 용액을 물과 접촉시키는 방법에 의해 얻은 생성물을 포함한다. 통상적으로 용액은 상기 기술한대로, 예컨대 약 3-5% v/v 물과 약 40% v/v 이상의 한 가지 이상의 물과 섞일 수 있는 용매, 통상적으로 C₁₋₆ 알코올 또는 케톤(예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 통상적으로 에탄올 또는 아세톤)과 같은 극성 용매를 포함하는 용액이다. 이러한 방법은 상기 문단에서 기술한 한가지 이상의 기술에 의해, 예컨대 포화되거나 거의 포화된 BrEA 물-에탄올 용액을 냉각시키고 임의로 BrEA 헤미하이드레이트와 함께 냉각된 용액을 씨딩함으로써 수행된다. 이와 관련된 구체예는 습윤 BrEA 헤미하이드레이트 결정 또는 습윤 여과되거나 원심 분리된 BrEA 헤미하이드레이트 케익을 함유하는 용액 또는 고체를 포함하고, 이는 결정화 이후에 얻어질 수 있다. 이들 구체예의 실례에서, 물을 BrEA-알코올 용액에 첨가시키고, 예컨대 약 0.5-1.5 부피 또는 약 0.8-1.2 부피의 물을 약 6 부피의 BrEA-에탄올 용액에 천천히 첨가시켜 BrEA 헤미하이드레이트를 얻는다. 이들 구체예의 다른 실례에서, 물을 BrEA-케톤 용매 용액에 첨가시키고, 예컨대 약 0.5-1.5 부피 또는 약 0.8-1.2 부피의 물을 약 10 부피의 BrEA-아세톤 용액에 천천히 첨가시켜 BrEA 헤미하이드레이트를 얻는다.

또다른 관련 구체예는 평균 입자 크기 약 0.01-200 μm , 또는 약 0.1-10 μm 또는 약 0.5-5 μm 로 분쇄한 BrEA 헤미하이드레이트에 대한 것이다. 분쇄된 BrEA 헤미하이드레이트의 평균 입자 크기 또는 지름은 따라서 비교적 작고, 예컨대 약 0.03-2.0 μm 또는 0.1-1.0 μm , 또는 다소 큰, 예컨대 약 0.5-5.0 μm 또는 약 1-5.0 μm 이다. 분쇄된 BrEA 헤미하이드레이트는 고체 배합물과 인체용 또는 수의용 비경구 배합물을 제조하기에 적절하다. 분쇄된 물질은 용매 또는 부형제내에서 BrEA 헤미하이드레이트의 용해를 촉진시키고 고체 또는 고체 부형제와의 혼합을 촉진시킨다.

대상물에 순수한 화합물로서 BrEA 헤미하이드레이트를 투여하는 것이 가능한 한편, 이것이 일반적으로 고체 배합물로서 존재하거나 액체 배합물을 제조하는데 이용될 수 있다. 배합물은 통상적으로 단위 투여 형태, 예컨대 경구, 구강 또는 설하 투여용 타블렛, 캡슐 또는 로젠지(lozenge)를 제조하는데 이용되고 약 10-1000mg 또는 통상적으로 약 25-400mg의 BrEA 헤미하이드레이트를 포함한다. 선택적으로, 구체예는 BrEA 헤미하이드레이트와 액체 부형제, 예컨대 PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, 프로필렌 글리콜, 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 또는 에탄올 중 어떠한 한가지, 두가지, 세가지 또는 그 이상을 접촉시키고, 임의로 용액을 살균하며, 이 용액을 임의로 바이알 또는 앰플(통상적으로 앰버 글라스)로 분배하고, 이것은 단일-사용 또는 다중-사용될 수 있고, 임의로 낮아진 온도(약 0-12°C, 또는 약 2-10°C)에서 배합물을 저장하는 방법에 의해 제조한 비경구(예컨대, 피하, 진피내, 정맥내, 근육내, 복강내) 투여용 생성물을 포함한다. 이러한

비경구 투여용 생성물은 통상적으로 약 10-170mg/mL, 일반적으로 약 20-110mg/mL, 또는 약 30-100mg/mL 농도의 BrEA와, 임의로 한가지 이상의 염, 완충액 또는 세균 발육 저지제 또는 방부제(예컨대, NaCl, BHA, BHT 또는 EDTA)를 포함한다.

그밖의 구체예는, 실질적으로 다른 형태의 BrEA가 존재하지 않는 BrEA 헤미하이드레이트와, 인체용 약리제 또는 수의적 용도로 적절한 부형제를 접촉시키는 방법으로 제조한 생성물을 포함한다.

BrEA 헤미하이드레이트를 포함하고 이로부터 제조된 배합물은 일반적으로 배합물에 이르는 물의 양이 제한되는 조건하에, 예컨대 배합물을 담은 봉인된 컨테이너내에 실리카겔로 저장될 수 있다. 컨테이너의 물침투 특성이, 예컨대 Containers - Permeation, Chapter, USP 23, 1995, U.S.Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, p.1787에 기술되어 있다.

구체예는 방법 단계 또는 조작이 수행될 때 전이적으로 발생하는 본 조성물을 포함한다. 예를 들어 약 3% 미만의 물을 함유하는 BrEA와 같은 화학식 1의 화합물이 부형제, 예컨대 PEG, 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 벤질 벤조에이트의 부형제와 접촉할 때, 본 조성물은 한 성분을 첨가하고 또 다른 성분을 첨가하기 이전에 비-균질한 혼합물이다. 성분들을 접촉시키는대로 혼합물의 균일성이 증가하고 서로에 대한 성분들의 비율이 소망하는 수치에 접근한다. 따라서 약 3% 미만의 물을 함유하는 본 조성물은 약 0.0001-99%의 화학식 1의 화합물, 예컨대 BrEA와 한가지 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 이들 전이 조성물은 본 조성물 또는 배합물을 제조할 때 필수적으로 발생하며 이들은 특허받을 수 있는 한도까지 본 발명의 구체화에 포함된다.

일반적으로, 본 조성물과 배합물내에 존재하는 화학식 1의 화합물은 비-수성 부형제에 완전하게 용해된다. 그러나 몇몇 구체예에서, 예컨대 전이 조성물과 몇몇 배합물의 경우, 화학식 1의 화합물이 부분적으로 용해되고 나머지 부분은 고체로서 존재하며, 이것은 혼탁액 또는 콜로이드가 될 수 있다.

인간 또는 동물에 화학식 1의 화합물을 비경구 운반하기에 적절한 본 조성물과 배합물은 통상적으로 두개, 세개 또는 그 이상의 부형제를 포함한다. 그 예로써 (1)어떠한 두개, 세개 또는 네개의 프로필렌 글리콜, PEG 200, PEG 300, 에탄올과 벤질 벤조에이트 그리고 (2)어떠한 두개, 세개 또는 네개의 프로필렌 글리콜, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400과 벤질 벤조에이트를 포함한다.

본 조성물과 배합물은 일반적으로 약 0.01-10%의 BrEA, 일반적으로 약 1-5%, 및 약 0.01-3%의 물, 통상적으로 약 0.05-3%, 일반적으로 약 0.1-1%를 포함한다. 본 발명의 배합물은 일당 1회 또는 2회, 또는 2-3일당 1회로 비경구 투여하기 적절한 단위 투여 형태 또는 다중-단위 투여 형태로서 존재할 것이다. 단위 투여 형태는 단위 분량당 약 3-1000mg의 BrEA, 통상적으로 약 5-500mg, 일반적으로 약 10-200mg을 포함한다. 인간에서 HIV와 같은 레트로바이러스를 치료하기 위해, 단위 분량은 일반적으로 약 10-250mg의 BrEA, 일반적으로 약 100-200mg, 부피로는 약 1-6mL, 일반적으로 약 2-4mL를 포함한다.

본 구체예는 BrEA와, 한가지, 두가지 또는 그 이상의 부형제를 결합, 혼합 또는 그렇지 않으면 접촉시키는 방법으로 제조한 생성물을 포함한다. 이러한 생성물은 성분들을 접촉시키는 종래의 방법에 따라 생성된다. 또한 이러한 생성물은 임의로 희석제, 봉해제와 결합제, 또는 여기서 기술하거나 여기서 인용한 참조에서의 그밖의 부형제를 포함한다.

상당량의 물이 존재하는 BrEA는 16 α - 및 16 β -BrEA 이성질체의 혼합물을 유발하며, 브롬 원자에서 에피머화되는 것이 발견된다. BrEA 또는 BrEA 헤미하이드레이트를 포함하는 본 조성물과 배합물은 일반적으로 약 3% 미만, 통상적으로 약 0.3% 미만, 일반적으로 약 0.1% 미만의 물 함량을 갖는다. 이들 조성물과 배합물은 밀폐된 컨테이너에서 주위 온도(여기서 이용한대로 약 5-40°C)로 저장할 때 보다 많은 물을 함유하는 대조 조성물과 배합물에 비해 우수한 안정성을 갖는다. 이러한 액체는, 물이 유발시키는 것으로 보이는 화합물의 침전을 감소시키는 예상치 못한 결과를 특징으로 갖는다.

본 구체예는 약 3% 미만의 물, 화학식 1의 화합물 및 인체용으로는 대체로 적절하지 않으나 수의용 배합물을 제조하는데 유용한 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 수의용 배합물이란 본 조성물을 영장류, 고양이, 개, 말, 소, 토끼 및 그밖의 대상물에 투여시키기에 유용한 조성물이고, 수의학 분야에서 허용 가능한 담체를 포함할 수 있으며 BrEA와 같은 화학식 1의 화합물과 양립할 수 있다. 이러한 수의용 조성물은 인체용으로 적절하지 않은 부형제, 예컨대 메탄올, 프로판올 또는 부탄올과 같은 에탄올 이외의 알코올을 함유하기 때문에 인체용으로 항상 적절한 것은 아니다. 통상적으로 이러한 부형제는 비교적 낮은 수준, 예컨대 약 1-30%, 일반적으로 약 1-5%로 존재할 것이다.

본 구체예는, (1)약 1-100mg/mL의 화학식 1의 화합물(들), 약 57.5% 프로필렌 글리콜, 약 25%의 PEG 300, 약 12.5%의 에탄올과 약 5%의 벤질 벤조에이트; (2)약 1-60mg/mL의 화학식 1의 화합물(들), 약 70% 프로필렌 글리콜, 약 25%의 PEG 300, 약 5%의 벤질 벤조에이트; (3)약 1-60mg/mL의 화학식 1의 화합물(들), 약 25%의 PEG 300, 약 35% 프로필렌 글리콜, 약 35%의 메탄올과 약 5%의 벤질 벤조에이트; (4)약 1-60mg/mL의 화학식 1의 화합물(들), 약 57.5% 프로필렌 글리콜, 약 25%의 PEG 300과 PEG 200을 포함하는 혼합물(예컨대 PEG 300:PEG 200의 비율은 약 1:10 내지 약 10:1), 약 12.5%의 에탄올과 약 5%의 벤질 벤조에이트; (5)약 1-60mg/mL의 화학식 1의 화합물(들), 약 75% 프로필렌 글리콜, 약 25%의 PEG 300과 PEG 200을 포함하는 혼합물(예컨대 PEG 300:PEG 200의 비율은 약 1:10 내지 약 10:1)과 약 5%의 벤질 벤조에이트; (6)약 1-60mg/mL의 화학식 1의 화합물(들), 약 25%의 PEG 300과 PEG 200(예컨대 PEG 300:PEG 200의 비율은 약 1:10 내지 약 10:1), 약 35%의 프로필렌 글리콜, 약 35%의 만니톨과 약 5%의 벤질 벤조에이트; (7)배합물 (1) 내지 (6) 중 어떠한 것, 이 때 화학식 1의 화합물(들)이 약 40-55mg/mL이고; (8)배합물 (1) 내지 (6) 중 어떠한 것, 이 때 화학식 1의 화합물(들)이 약 30-100mg/mL이며; (9)배합물 (1) 내지 (8) 중 어떠한 것, 이 때 1, 2, 3 또는 4의 화학식 1의 화합물이 존재하고; (10)배합물 (1) 내지 (8) 중 어떠한 것, 이 때 1 또는 2의 화학식 1의 화합물이 존재하며; (11) 배합물 (1) 내지 (8) 중 어떠한 것, 이 때 1의 화학식 1의 화합물이 존재하고; (12)배합물 (1) 내지 (11) 중 어떠한 것, 이 때 화학식 1의 화합물은 독립적으로 선택되는 에스테르, 티오에스테르, 카르보네이트, 카바메이트, 아미노산 또는 웨타이드를, 독립적으로 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 또는 R^{18} 중 한개, 두개 또는 세개에 포함하는, 1 또는 2의 독립적으로 선택되는 화학식 1의 화합물이고 (13)배합물 (1) 내지 (12) 중 어떠한 것, 이 때 화학식 1의 화합물은 BrEA 또는 BrEA 해미하이드레이트를 포함하며; (14)배합물 (!) 내지 (13) 중 어떠한 것(이 때 화학식 1의 화합물은 BrEA의 에스테르, 술페이트 에스테르 또는 포스포에스테르를 포함하거나 그들이다)을 포함하는, 예컨대 단위 투여 형태 및 살균 용액으로서 조성물과 배합물을 제공한다.

그밖의 구체예는 본 조성물 또는 배합물, 예컨대 단위 투여 형태, 구체적으로 상기 (1)-(14) 중 어떠한 것, 또는 배합물의 제조에 이용한 조성물을 약 10-40°C에서 약 3일 이상, 예컨대 주위 온도에서 약 1-24개월 동안 저장시켜 얻은 생성물을 제공한다. 본 배합물은 통상적으로 이 기간 동안 밀폐하여 저장되거나 감응 봉인된 컨테이너에 저장된다. 본 명세서와 청구항은 이러한 구체화를 위해 예로써 적절한 배합물과 단위 투여 형태를 기술한다.

그밖의 구체예는 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 또는 R^{18} 중 한가지 이상이 아미노산 또는 웨타이드를 포함하고, 예컨대 R^1 , R^2 또는 R^4 가 아미노산 또는 웨타이드를 함유하는 조성물과 배합물을 제공한다. R^3 은 할로겐이고 R^5 와 R^6 은 모두 $-CH_3$ 이다. R^1-R^6 중 하나 이상에 존재하는 웨타이드는 피브로넥틴 또는 레트로넥틴으로부터 얻은 완전한 단백질 또는 서열, 예컨대 KQAGDV와 같은 세포 표면 결합 웨타이드를 포함할 수 있다.

화학식 1의 화합물에서, 각 R^4 는 독립적으로 선택된다. 몇몇 구체예에서 하나의 R^4 는 수소이고 다른 하나는 또 다른 부분이다. 다른 구체예에서, 양자의 R^4 는 수소 이외의 부분, 예컨대 C1-C20 유기 부분에서 독립적으로 선택된다.

R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 종종 생리적인 조건하에, 화학적으로 및/또는 효소적으로 가수 분해할 수 있는, 예컨대 에스테르, 티오에스테르, 카르보네이트, 아미노산, 웨타이드 및/또는 카바메이트 부분을 포함한다. 이러한 부분은 독립적으로 선택된다. 통상적으로 이들 부분은 스테로이드 핵의 R^1-R^6 위치에 $-OH$, $-SH$ 또는 $-NH_2$ 를 발생시킨다. 화학식 1의 화합물의 구체예는 (1) R^1 , R^2 및 R^4 중 한가지가 가수 분해 가능한 부분(예컨대, 에스테르, 티오에스테르, 카르보네이트, 아미노산, 웨타이드 또는 카바메이트)이고 R^1 , R^2 및 R^4 중 다른 두개가 $-H$ 이며, R^3 은 수소가 아니고 R^5 와 R^6 은 모두 $-CH_3$ 이고, (2) R^1 , R^2 및 R^4 중 두가지가 가수 분해 가능한 부분(예컨대, 독립적으로 선택된 에스테르, 티오에스테르, 카르보네이트, 아미노산, 웨타이드 및/또는 카바메이트)이고 R^1 , R^2 및 R^4 중 다른 하나가 $-H$ 이며, R^3 은 수소가 아니고 R^5 와 R^6 은 모두 $-CH_3$ 이고, (3) R^1 , R^2 및 R^4 은 가수 분해 가능한 부분이고, R^3 은 수소가 아니며 R^5 와 R^6 은 모두 $-CH_3$ 인 것들을 포함한다. 이 구체예에서, R^3 기는 통상적으로 β -배열이고 R^1 , R^2 및 R^4-R^6 기는 통상적으로 α -배열이다.

그밖의 구체예에서, R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 중 한가지 이상, 일반적으로 한가지는 아미노산 또는 웨타이드를 포함하고, 한편 나머지는 여기에 기술한 부분으로부터 독립적으로 선택된다. 이 구체예에서, 웨타이드는 통상적으로 다이머(디웨타이드) 또는 트라이머(트리웨타이드)이다. 예를 들어, R^1 , R^2 또는 R^4 중 한가지는 아미노산을 포함하고, R^1 , R^2 또는 R^4 중의 나머지는 독립적으로 $-OH$, $=O$, 에스테르, 카르보네이트 또는 카바메이트를 포함하며, 한편, R^3 는 할로겐, 히드록

실 또는 에스테르이고 R^5 와 R^6 은 독립적으로 $-H$, $-(CH_2)_n-CH_3$, $-(CH_2)_n-CH_2OH$ 또는 $-(CH_2)_nCH_2F$, $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-CH_3$ 이며, 이 때 n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 종종 0, 1 또는 2, 일반적으로 0이다. 통상적으로 에스테르, 카르보네이트 또는 카바메이트는 생리적 조건하에 가수 분해할 수 있다.

가수 분해 가능한 부분은 통상적으로 아실기, 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아미드, 아미노산, 펩타이드, 카르보네이트 및/또는 카바메이트를 포함한다. 일반적으로 가수 분해 가능한 부분의 구조는 중요하지 않으며 다양할 수 있다. 몇몇 구체 예에서, 이들 부분은 약 4 내지 약 10개의 총 탄소 원자를 포함한다. 다른 구체 예에서 이들 가수 분해 가능한 부분은, 상기 에스테르에서 기술한대로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12의 탄소 원자와 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 헤테로 원자, 예컨대 산소, 질소 또는 황을 함유하는 유기 부분을 포함한다. 이 가수 분해 가능한 부분은 혈장, 혈액, 세포의 세포질 또는 소화관에서 전하를 띠는 작용기를 포함하지 않을 수 있고, 또는 한가지 이상의 이러한 조건하에 1, 2, 3 또는 그 이상의 양성, 음성 또는 양성과 음성 전하를 포함할 수 있다. 전하는 작용기와 적용되는 조건에 따라 단편적일 수 있다. 가수 분해 가능한 부분은 수소 원자(들) 및/또는 탄소 원자(들)에서, 예컨대 $-OH$, 보호된 히드록실, $-SH$, 보호된 티올, 카르복실, 보호된 카르복실, 아민, 보호된 아민, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-CS-$, 알콕시, 알킬티오, 알케닐록시, 아릴, $-OP(O)(O)-O-$, $-OS(O)(O)-O-$ 및/또는 세테로고리 중 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 치환을 포함한다. 이러한 치환은 독립적으로 선택된다.

가수 분해 가능한 부분(들)을 포함하는 화학식 1의 화합물은 다음에서 독립적으로 선택되는 한가지 이상을 포함할 수 있다;

$-O-CHR^{24}C(O)OR^{25}$, $-S-CHR^{24}C(O)OR^{25}$, $-NH-CHR^{24}C(O)OR^{25}$,
 $-O-CHR^{24}C(S)OR^{25}$, $-O-CHR^{24}C(S)OR^{25}$, $-S-CHR^{24}C(S)OR^{25}$,
 $-NH-CHR^{24}C(S)OR^{25}$, $-O-CHR^{24}OC(O)R^{25}$, $-S-CHR^{24}OC(O)R^{25}$, $-NH-CHR^{24}OC(O)R^{25}$, $-O-CHR^{24}C(O)N(R^{25})_2$,
 $-S-CHR^{24}C(O)N(R^{25})_2$, $-NH-CHR^{24}C(O)N(R^{25})_2$, $-O-CHR^{24}OR^{25}$, $-S-CHR^{24}OR^{25}$, $-NH-CHR^{24}OR^{25}$, $-O-CHR^{24}C(R^{25})_2CH_2OX$, $-S-CHR^{24}C(R^{25})_2CH_2OX$, $-NH-CHR^{24}C(R^{25})_2CH_2OX$, $-O-CHR^{24}C(R^{25})_2OX$, $-S-CHR^{24}C(R^{25})_2OX$ 또는 $-NH-CHR^{24}C(R^{25})_2OX$,

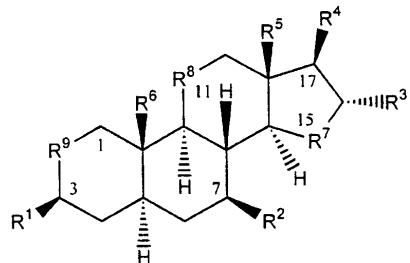
R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 중 한가지 이상이 포함하는 작용기. 가수 분해 가능한 부분에서, R^{24} 는 독립적으로 $-H$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, 아릴 또는 헤테로고리이고, 여기서 각 알킬, 알케닐, 아릴과 헤테로고리 부분은 독립적으로 1, 2 또는 3의, 일반적으로 1의 $-O-$, $-S-$, $-NH-$, 할로겐, 아릴, $-OX$, $-SX$, $-NHX$, 케톤($=O$) 또는 $-CN$ 부분에 의해 임의로 치환되거나 C_{1-8} 알킬이 3, 4, 5 또는 6의 할로겐에 의해 임의로 치환되며 X는 $-H$ 또는 보호기이다. R^{24} 의 구체 예는 $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2-C_{1-5}$ 임의로 치환된 알킬, $-CH_2CH_2-C_{1-4}$ 임의로 치환된 알킬 및 $-CH_2CH_2-O-C_{1-4}$ 임의로 치환된 알킬이다. R^{25} 는 독립적으로 $-H$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, 아릴, 헤테로고리, $-CH_2-$ 헤테로고리 또는 $-CH_2-$ 아릴이고, 이 때 각 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로고리, $-CH_2-$ 헤테로고리 또는 $-CH_2-$ 아릴 부분은 독립적으로 1 또는 2의, 일반적으로 1의 $-O-$, $-S-$, $-NH-$, 할로겐, 아릴, $-OX$, $-SX$, $-NHX$, 케톤($=O$), $-C(O)OX$ 또는 $-CN$ 부분에 의해 임의로 치환되거나, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 아릴은 독립적으로 3, 4, 5 또는 6의 할로겐에 의해 임의로 치환되며, 이 때 X는 $-H$ 또는 보호기이고, 또는 아릴, 헤테로고리, $-CH_2-$ 헤테로고리 또는 $-CH_2-$ 아릴 부분은 독립적으로 1, 2 또는 3의 C_{1-4} 알킬 부분 또는 1, 2 또는 3의 C_{1-4} 알콕시 부분에 의해 아릴 부분 또는 헤테로 고리에서, 일반적으로 고리 탄소에서 임의로 치환된다. R^{25} 의 구체 예는 $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-C_6H_{13}$, $-C_6H_5$, $-C_6H_4OH$, $-C_6H_4OCH_3$, $-C_6H_4F$, $-CH_2-C_{1-5}$ 임의로 치환된 알킬, $-CH_2CH_2-C_{1-4}$ 임의로 치환된 알킬 및 $-CH_2CH_2-O-C_{1-4}$ 임의로 치환된 알킬이다.

화학식 1의 화합물의 구체 예는, 한가지 이상의 화합물이 존재할 때, 화학식 1의 정의내에 있는 화합물의 어떠한 하위종을 포함하거나 배제시킨다. 예를 들어, 본 발명의 비수성 배합물과 간헐적인 투여 프로토콜 및 면역 조절 방법내에 일반적으로 포함되는 화학식 1의 화합물의 하위종은 화학식 1의 화합물이고, 여기서 R^2 는 어느 배열이든지 히드록실, 또는 히드록실로 가수 분해할 수 있는 작용기이고 R^5 와 R^6 은 α -배열상 메틸이다. 화학식 1의 화합물에서 임의로 제외되는 하위종 화합물은 한가지 이상의 종래 분야의 참조 또는 간행물에 기재된 한가지 화합물 또는 모든 화합물을 포함한다. 예컨대 여기서 언급한 한가지 이상의 참조 중에 기술된 한가지 이상의 화합물, 구체적으로 신규성, 확실성 및/또는 진보성의 이유로 청구항 또는 구체 예를 특허받을 수 없게 하는 화합물들이다.

화학식 1의 화합물의 종과 속에 대한 구체적인 예를 후술하는대로 지명한다.

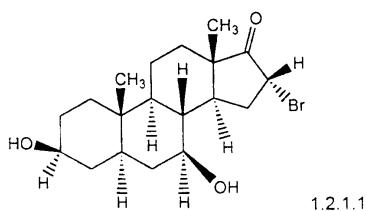
그룹 1. 구체예는 하기 표 A와 B에서 지적한 화합물 구조에 따라 지명된 화학식 1의 화합물을 포함한다. 표 B에서 지명된 각 화합물은 화학식 B를 갖는 화합물로서 서술된다.

화학식 B



식 중, R^5 와 R^6 은 모두 $-CH_3$ 이고, 1-2-, 4-5- 또는 5-6-위치에 이중 결합이 존재하지 않으며, 하나의 R^4 는 수소이고, R^7 , R^8 및 R^9 는 모두 $-CH_2-$ 이며, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 표 A에 나타낸 치환체이다. 표 A와 B에 따라 지명된 화합물을 "그룹 1" 화합물로서 언급한다.

표 B의 화합물은 표 A에 기술된 화학적 치환체의 수를 기초로 하는, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 의 화합물 지명 관습에 따라, R^1 , R^2 , R^3 과 R^4 와 같이 지정된 숫자로써 지명된다. 표 A의 각 숫자는 R^1 , R^2 , R^3 과 R^4 각각에 대한 서로 다른 구조를 특정한다. R^1 , R^2 , R^3 과 R^4 가 이가 부분, 예컨대 $=O$ 일 때, 상응하는 위치에 수소가 존재하지 않는다. 따라서 1.2.1.1.로 지명된 그룹 1 화합물은 3- 및 7-위치에 탄소와 결합된 β -히드록실(각각 다양한 작용기의 R^1 과 R^2), 탄소 16(다양한 작용기의 R^3)에 결합되고 탄소 17(다양한 작용기의 R^4)에서 산소($=O$)에 이중 결합된 α -브롬을 갖는 화학식 B의 구조이고, 즉 1.2.1.1은 다음의 구조를 갖는다.



[표 A]

R¹	R²
1 -OH	1 -H
2 =O	2 -OH
3 -SH	3 =O
4 =S	4 -CH ₃
5 -O-CH ₃	5 -OCH ₃
6 -O-S(O)(O)-O ⁺ Na ⁺	6 -OC ₂ H ₅
7 -O-S(O)(O)-OC ₂ H ₅	7 -OCH ₂ CH ₂ CH ₃
8 -CH ₃	8 -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
9 -H	9 -Cl
10 -OC(O)C(CH ₃) ₃	10 -Br
R³	R⁴
1 -Br	1 =O
2 -Cl	2 -OH
3 -I	3 -H
4 -F	4 -F
5 -H	5 -Cl
6 -OH	6 -Br
7 =O	7 -I
8 -O-C(O)-CH ₃	8 -O-C(O)-CH ₃
9 -O-C(O)-CH ₂ CH ₃	9 -O-C(O)-CH ₂ CH ₃
10 -O-C(O)-CH ₂ CH ₂ CH ₃	10 -O-C(O)-CH ₂ CH ₂ CH ₃

[표 B]

1.1.1.1, 1.1.1.2, 1.1.1.3, 1.1.1.4, 1.1.1.5, 1.1.1.6, 1.1.1.7, 1.1.1.8, 1.1.1.9, 1.1.1.10, 1.1.2.1, 1.1.2.2,
1.1.2.3, 1.1.2.4, 1.1.2.5, 1.1.2.6, 1.1.2.7, 1.1.2.8, 1.1.2.9, 1.1.2.10, 1.1.3.1, 1.1.3.2, 1.1.3.3, 1.1.3.4,
1.1.3.5, 1.1.3.6, 1.1.3.7, 1.1.3.8, 1.1.3.9, 1.1.3.10, 1.1.4.1, 1.1.4.2, 1.1.4.3, 1.1.4.4, 1.1.4.5, 1.1.4.6,
1.1.4.7, 1.1.4.8, 1.1.4.9, 1.1.4.10, 1.1.5.1, 1.1.5.2, 1.1.5.3, 1.1.5.4, 1.1.5.5, 1.1.5.6, 1.1.5.7, 1.1.5.8,
1.1.5.9, 1.1.5.10, 1.1.6.1, 1.1.6.2, 1.1.6.3, 1.1.6.4, 1.1.6.5, 1.1.6.6, 1.1.6.7, 1.1.6.8, 1.1.6.9, 1.1.6.10,
1.1.7.1, 1.1.7.2, 1.1.7.3, 1.1.7.4, 1.1.7.5, 1.1.7.6, 1.1.7.7, 1.1.7.8, 1.1.7.9, 1.1.7.10, 1.1.8.1, 1.1.8.2,
1.1.8.3, 1.1.8.4, 1.1.8.5, 1.1.8.6, 1.1.8.7, 1.1.8.8, 1.1.8.9, 1.1.8.10, 1.1.9.1, 1.1.9.2, 1.1.9.3, 1.1.9.4,
1.1.9.5, 1.1.9.6, 1.1.9.7, 1.1.9.8, 1.1.9.9, 1.1.9.10, 1.1.10.1, 1.1.10.2, 1.1.10.3, 1.1.10.4, 1.1.10.5,
1.1.10.6, 1.1.10.7, 1.1.10.8, 1.1.10.9, 1.1.10.10, 1.2.1.1, 1.2.1.2, 1.2.1.3, 1.2.1.4, 1.2.1.5, 1.2.1.6,
1.2.1.7, 1.2.1.8, 1.2.1.9, 1.2.1.10, 1.2.2.1, 1.2.2.2, 1.2.2.3, 1.2.2.4, 1.2.2.5, 1.2.2.6, 1.2.2.7, 1.2.2.8,
1.2.2.9, 1.2.2.10, 1.2.3.1, 1.2.3.2, 1.2.3.3, 1.2.3.4, 1.2.3.5, 1.2.3.6, 1.2.3.7, 1.2.3.8, 1.2.3.9, 1.2.3.10,
1.2.4.1, 1.2.4.2, 1.2.4.3, 1.2.4.4, 1.2.4.5, 1.2.4.6, 1.2.4.7, 1.2.4.8, 1.2.4.9, 1.2.4.10, 1.2.5.1, 1.2.5.2,
1.2.5.3, 1.2.5.4, 1.2.5.5, 1.2.5.6, 1.2.5.7, 1.2.5.8, 1.2.5.9, 1.2.5.10, 1.2.6.1, 1.2.6.2, 1.2.6.3, 1.2.6.4,
1.2.6.5, 1.2.6.6, 1.2.6.7, 1.2.6.8, 1.2.6.9, 1.2.6.10, 1.2.7.1, 1.2.7.2, 1.2.7.3, 1.2.7.4, 1.2.7.5, 1.2.7.6,
1.2.7.7, 1.2.7.8, 1.2.7.9, 1.2.7.10, 1.2.8.1, 1.2.8.2, 1.2.8.3, 1.2.8.4, 1.2.8.5, 1.2.8.6, 1.2.8.7, 1.2.8.8,
1.2.8.9, 1.2.8.10, 1.2.9.1, 1.2.9.2, 1.2.9.3, 1.2.9.4, 1.2.9.5, 1.2.9.6, 1.2.9.7, 1.2.9.8, 1.2.9.9, 1.2.9.10,
1.2.10.1, 1.2.10.2, 1.2.10.3, 1.2.10.4, 1.2.10.5, 1.2.10.6, 1.2.10.7, 1.2.10.8, 1.2.10.9, 1.2.10.10,
1.3.1.1, 1.3.1.2, 1.3.1.3, 1.3.1.4, 1.3.1.5, 1.3.1.6, 1.3.1.7, 1.3.1.8, 1.3.1.9, 1.3.1.10, 1.3.2.1, 1.3.2.2,
1.3.2.3, 1.3.2.4, 1.3.2.5, 1.3.2.6, 1.3.2.7, 1.3.2.8, 1.3.2.9, 1.3.2.10, 1.3.3.1, 1.3.3.2, 1.3.3.3, 1.3.3.4,
1.3.3.5, 1.3.3.6, 1.3.3.7, 1.3.3.8, 1.3.3.9, 1.3.3.10, 1.3.4.1, 1.3.4.2, 1.3.4.3, 1.3.4.4, 1.3.4.5, 1.3.4.6,
1.3.4.7, 1.3.4.8, 1.3.4.9, 1.3.4.10, 1.3.5.1, 1.3.5.2, 1.3.5.3, 1.3.5.4, 1.3.5.5, 1.3.5.6, 1.3.5.7, 1.3.5.8,
1.3.5.9, 1.3.5.10, 1.3.6.1, 1.3.6.2, 1.3.6.3, 1.3.6.4, 1.3.6.5, 1.3.6.6, 1.3.6.7, 1.3.6.8, 1.3.6.9, 1.3.6.10,
1.3.7.1, 1.3.7.2, 1.3.7.3, 1.3.7.4, 1.3.7.5, 1.3.7.6, 1.3.7.7, 1.3.7.8, 1.3.7.9, 1.3.7.10, 1.3.8.1, 1.3.8.2,
1.3.8.3, 1.3.8.4, 1.3.8.5, 1.3.8.6, 1.3.8.7, 1.3.8.8, 1.3.8.9, 1.3.8.10, 1.3.9.1, 1.3.9.2, 1.3.9.3, 1.3.9.4,
1.3.9.5, 1.3.9.6, 1.3.9.7, 1.3.9.8, 1.3.9.9, 1.3.9.10, 1.3.10.1, 1.3.10.2, 1.3.10.3, 1.3.10.4, 1.3.10.5,
1.3.10.6, 1.3.10.7, 1.3.10.8, 1.3.10.9, 1.3.10.10, 1.4.1.1, 1.4.1.2, 1.4.1.3, 1.4.1.4, 1.4.1.5, 1.4.1.6,
1.4.1.7, 1.4.1.8, 1.4.1.9, 1.4.1.10, 1.4.2.1, 1.4.2.2, 1.4.2.3, 1.4.2.4, 1.4.2.5, 1.4.2.6, 1.4.2.7, 1.4.2.8,
1.4.2.9, 1.4.2.10, 1.4.3.1, 1.4.3.2, 1.4.3.3, 1.4.3.4, 1.4.3.5, 1.4.3.6, 1.4.3.7, 1.4.3.8, 1.4.3.9, 1.4.3.10.

[豆 B-1]

[豆 B-2]

[豆 B-3]

[豆 B-4]

[豆 B-5]

[표 B-6]

[豆 B-7]

[豆 B-8]

[豆 B-9]

[豆 B-10]

[豆 B-11]

[豆 B-12]

[豆 B-13]

[豆 B-14]

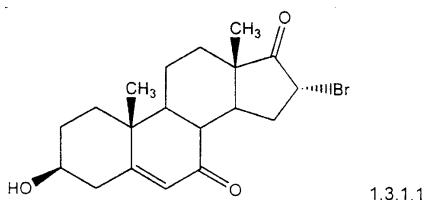
[豆 B-15]

[표 B-16]

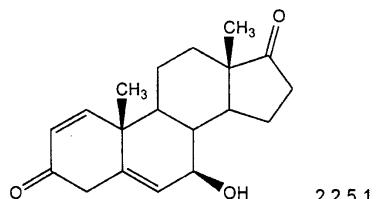
10.8.2.7, 10.8.2.8, 10.8.2.9, 10.8.2.10, 10.8.3.1, 10.8.3.2, 10.8.3.3, 10.8.3.4, 10.8.3.5, 10.8.3.6, 10.8.3.7, 10.8.3.8, 10.8.3.9, 10.8.3.10, 10.8.4.1, 10.8.4.2, 10.8.4.3, 10.8.4.4, 10.8.4.5, 10.8.4.6, 10.8.4.7, 10.8.4.8, 10.8.4.9, 10.8.4.10, 10.8.5.1, 10.8.5.2, 10.8.5.3, 10.8.5.4, 10.8.5.5, 10.8.5.6, 10.8.5.7, 10.8.5.8, 10.8.5.9, 10.8.5.10, 10.8.6.1, 10.8.6.2, 10.8.6.3, 10.8.6.4, 10.8.6.5, 10.8.6.6, 10.8.6.7, 10.8.6.8, 10.8.6.9, 10.8.6.10, 10.8.7.1, 10.8.7.2, 10.8.7.3, 10.8.7.4, 10.8.7.5, 10.8.7.6, 10.8.7.7, 10.8.7.8, 10.8.7.9, 10.8.7.10, 10.8.8.1, 10.8.8.2, 10.8.8.3, 10.8.8.4, 10.8.8.5, 10.8.8.6, 10.8.8.7, 10.8.8.8, 10.8.8.9, 10.8.8.10, 10.8.9.1, 10.8.9.2, 10.8.9.3, 10.8.9.4, 10.8.9.5, 10.8.9.6, 10.8.9.7, 10.8.9.8, 10.8.9.9, 10.8.9.10, 10.8.10.1, 10.8.10.2, 10.8.10.3, 10.8.10.4, 10.8.10.5, 10.8.10.6, 10.8.10.7, 10.8.10.8, 10.8.10.9, 10.8.10.10, 10.9.1.1, 10.9.1.2, 10.9.1.3, 10.9.1.4, 10.9.1.5, 10.9.1.6, 10.9.1.7, 10.9.1.8, 10.9.1.9, 10.9.1.10, 10.9.2.1, 10.9.2.2, 10.9.2.3, 10.9.2.4, 10.9.2.5, 10.9.2.6, 10.9.2.7, 10.9.2.8, 10.9.2.9, 10.9.2.10, 10.9.3.1, 10.9.3.2, 10.9.3.3, 10.9.3.4, 10.9.3.5, 10.9.3.6, 10.9.3.7, 10.9.3.8, 10.9.3.9, 10.9.3.10, 10.9.4.1, 10.9.4.2, 10.9.4.3, 10.9.4.4, 10.9.4.5, 10.9.4.6, 10.9.4.7, 10.9.4.8, 10.9.4.9, 10.9.4.10, 10.9.5.1, 10.9.5.2, 10.9.5.3, 10.9.5.4, 10.9.5.5, 10.9.5.6, 10.9.5.7, 10.9.5.8, 10.9.5.9, 10.9.5.10, 10.9.6.1, 10.9.6.2, 10.9.6.3, 10.9.6.4, 10.9.6.5, 10.9.6.6, 10.9.6.7, 10.9.6.8, 10.9.6.9, 10.9.6.10, 10.9.7.1, 10.9.7.2, 10.9.7.3, 10.9.7.4, 10.9.7.5, 10.9.7.6, 10.9.7.7, 10.9.7.8, 10.9.7.9, 10.9.7.10, 10.9.8.1, 10.9.8.2, 10.9.8.3, 10.9.8.4, 10.9.8.5, 10.9.8.6, 10.9.8.7, 10.9.8.8, 10.9.8.9, 10.9.8.10, 10.9.9.1, 10.9.9.2, 10.9.9.3, 10.9.9.4, 10.9.9.5, 10.9.9.6, 10.9.9.7, 10.9.9.8, 10.9.9.9, 10.9.9.10, 10.9.10.1, 10.9.10.2, 10.9.10.3, 10.9.10.4, 10.9.10.5, 10.9.10.6, 10.9.10.7, 10.9.10.8, 10.9.10.9, 10.9.10.10, 10.10.1.1, 10.10.1.2, 10.10.1.3, 10.10.1.4, 10.10.1.5, 10.10.1.6, 10.10.1.7, 10.10.1.8, 10.10.1.9, 10.10.1.10, 10.10.2.1, 10.10.2.2, 10.10.2.3, 10.10.2.4, 10.10.2.5, 10.10.2.6, 10.10.2.7, 10.10.2.8, 10.10.2.9, 10.10.2.10, 10.10.3.1, 10.10.3.2, 10.10.3.3, 10.10.3.4, 10.10.3.5, 10.10.3.6, 10.10.3.7, 10.10.3.8, 10.10.3.9, 10.10.3.10, 10.10.4.1, 10.10.4.2, 10.10.4.3, 10.10.4.4, 10.10.4.5, 10.10.4.6, 10.10.4.7, 10.10.4.8, 10.10.4.9, 10.10.4.10, 10.10.5.1, 10.10.5.2, 10.10.5.3, 10.10.5.4, 10.10.5.5, 10.10.5.6, 10.10.5.7, 10.10.5.8, 10.10.5.9, 10.10.5.10, 10.10.6.1, 10.10.6.2, 10.10.6.3, 10.10.6.4, 10.10.6.5, 10.10.6.6, 10.10.6.7, 10.10.6.8, 10.10.6.9, 10.10.6.10, 10.10.7.1, 10.10.7.2, 10.10.7.3, 10.10.7.4, 10.10.7.5, 10.10.7.6, 10.10.7.7, 10.10.7.8, 10.10.7.9, 10.10.7.10, 10.10.8.1, 10.10.8.2, 10.10.8.3, 10.10.8.4, 10.10.8.5, 10.10.8.6, 10.10.8.7, 10.10.8.8, 10.10.8.9, 10.10.8.10, 10.10.9.1, 10.10.9.2, 10.10.9.3, 10.10.9.4, 10.10.9.5, 10.10.9.6, 10.10.9.7, 10.10.9.8, 10.10.9.9, 10.10.9.10, 10.10.10.1, 10.10.10.2, 10.10.10.3, 10.10.10.4, 10.10.10.5, 10.10.10.6, 10.10.10.7, 10.10.10.8, 10.10.10.9, 10.10.10.10

추가로 구체적인 화학식 B의 화합물 그룹은 아래에 기술한 다음 화합물 그룹을 포함한다. 다르게 명시하지 않는 한, 다음 화합물 그룹에 대한 모든 수소 원자와 R기들의 배열은 상기 화학식 B의 그룹 1 화합물에서 정의한대로이다.

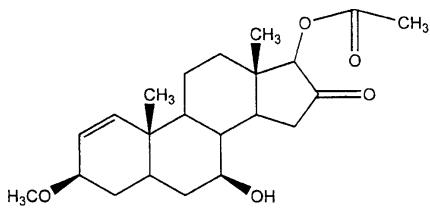
그룹 2. 이 그룹은 표 A에서 정의한 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체를 갖는 표 B에 지명된 화합물을 포함하고, 이 때 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체는 5-6 위치에 이중 결합이 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 1 화합물에서 기술한 스테로이드 핵에 결합한다. 따라서, 그룹 2 화합물 1.3.1.1은 다음 구조를 갖는다.



그룹 3. 이 그룹은 표 A에서 정의한 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체를 갖는 표 B에 지명된 화합물을 포함하고, 이 때 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체는 1-2-와 5-6 위치에 이중 결합이 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 1 화합물에서 기술한 스테로이드 핵에 결합한다. 따라서, 그룹 3 화합물 2.2.5.1은 다음 구조를 갖는다.

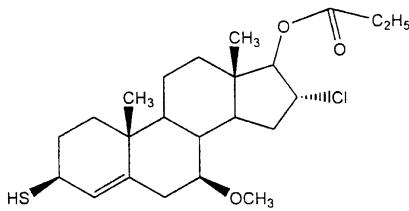


그룹 4. 이 그룹은 표 A에서 정의한 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체를 갖는 표 B에 지명된 화합물을 포함하고, 이 때 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체는 1-2 위치에 이중 결합이 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 1 화합물에서 기술한 스테로이드 핵에 결합한다. 따라서, 그룹 4 화합물 5.2.7.8은 다음 구조를 갖는다.



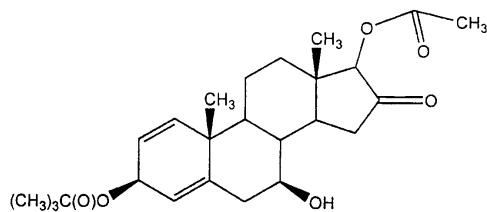
5.2.7.8.

그룹 5. 이 그룹은 표 A에서 정의한 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체를 갖는 표 B에 지명된 화합물을 포함하고, 이 때 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체는 4-5 위치에 이중 결합이 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 1 화합물에서 기술한 스테로이드 핵에 결합한다. 따라서, 그룹 5 화합물 3.5.2.9는 다음 구조를 갖는다.



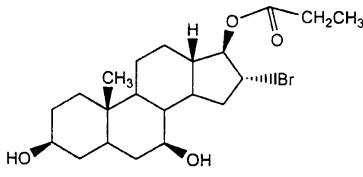
3.5.2.9.

그룹 6. 이 그룹은 표 A에서 정의한 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체를 갖는 표 B에 지명된 화합물을 포함하고, 이 때 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 치환체는 1-2-와 4-5 위치에 이중 결합이 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 1 화합물에서 기술한 스테로이드 핵에 결합한다. 따라서, 그룹 6 화합물 10.2.7.8은 다음 구조를 갖는다.

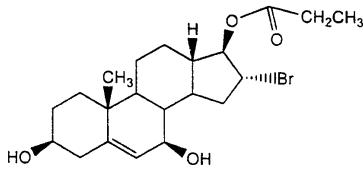


10.2.7.8.

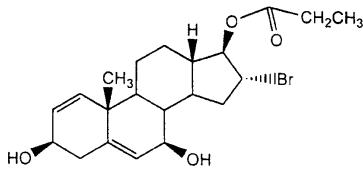
그룹 7-1 내지 7-6. 이 그룹은 R^5 가 메틸 대신 수소인 것을 제외하고는 상술한 그룹 6 화합물을 포함한다. 따라서 그룹 7-1은 상기 그룹 1과 같이, 즉 이중 결합이 존재하지 않으나 R^5 는 -H인 동일한 스테로이드 핵을 갖는다. 그룹 7-2는 상기 그룹 2와 같이, 즉 5-6-위치에 이중 결합이 존재하나 R^5 는 -H인 동일한 스테로이드 핵을 갖는다. 화합물 그룹 7-3 내지 7-6은 동일한 방법으로 스테로이드 핵에 할당된다. 따라서, 1.2.1.9로 지명된 그룹 7-1 내지 그룹 7-6 화합물은 다음 구조를 갖는다;



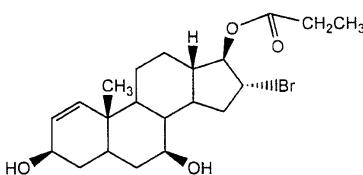
그룹 7-1 화합물 1.2.1.9,



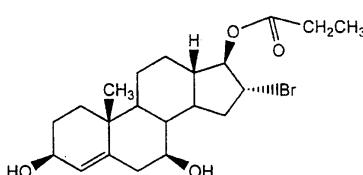
그룹 7-2 화합물 1.2.1.9,



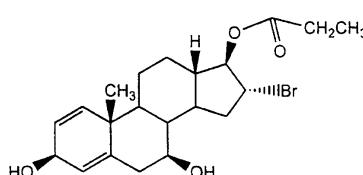
그룹 7-3 화합물 1.2.1.9,



그룹 7-4 화합물 1.2.1.9,

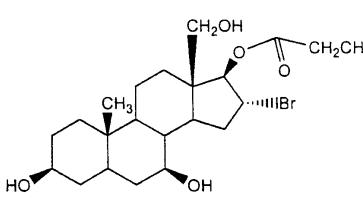


그룹 7-5 화합물 1.2.1.9, 및

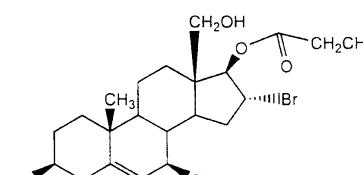


그룹 7-6 화합물 1.2.1.9.

그룹 8-1 내지 8-6. 이 그룹은 화학식 B의 R^5 가 메틸 대신 $-CH_2OH$ 인 것을 제외하고는, 그룹 1-6에서 지명된 각 화합물을 포함한다. 그룹 8-1 내지 그룹 8-6 화합물은 메틸 대신 $-CH_2OH$ 가 R^5 에 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 1-6 화합물과 동일한 방법으로 지명된 구조를 갖는다. 이들 그룹은 그룹 7-1 내지 7-6과 동일한 방법으로 지명된다. 따라서 1.2.1.9로 지명된 그룹 8-1과 그룹 8-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

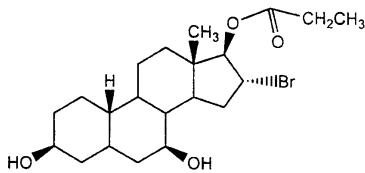


그룹 8-1 화합물 1.2.1.9, 및

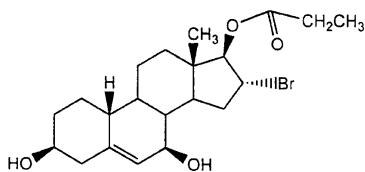


그룹 8-2 화합물 1.2.1.9.

그룹 9-1 내지 9-6. 이 그룹은 화학식 B의 R^6 가 메틸 대신 수소인 것을 제외하고는, 그룹 1-6에서 지명된 각 화합물을 포함한다. 그룹 9-1 내지 그룹 9-6 화합물은 메틸 대신 $-H$ 가 R^5 에 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 7-1 내지 7-6 화합물과 동일한 방법으로 지명되는 구조를 갖는다. 따라서 1.2.1.9로 지명된 그룹 9-1과 그룹 9-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

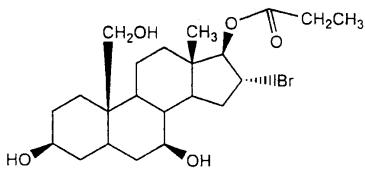


그룹 9-1 화합물 1.2.1.9, 및

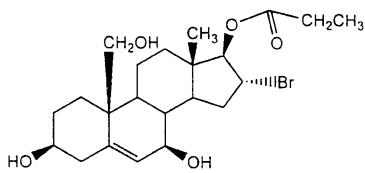


그룹 9-2 화합물 1.2.1.9.

그룹 10-1 내지 10-6. 이 그룹은 화학식 B의 R^6 가 메틸 대신 $-CH_2OH$ 인 그룹 1-6 화합물에서 지명된 각 화합물을 포함한다. 그룹 10-1 내지 그룹 10-6 화합물은 메틸 대신 $-CH_2OH$ 가 R^5 에 존재하는 것을 제외하고는, 그룹 7-1 내지 7-6 화합물과 동일한 방법으로 지명되는 구조를 갖는다. 따라서 1.2.1.9로 지명된 그룹 10-1과 그룹 10-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;



그룹 10-1 화합물 1.2.1.9, 및

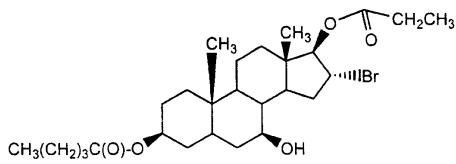


그룹 10-2 화합물 1.2.1.9.

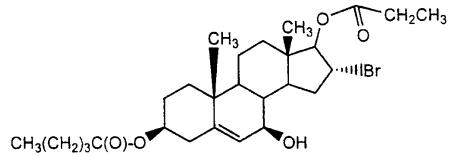
그룹 11-1 내지 11-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R^1 치환체 1-10은 다음 치환체로 대신된다:

- 1 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃ (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃ 가 표 A의 R^1 치환체 1인 -OH를 대신함)
- 2 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 3 -O-C(O)-CH₂CH₂OCH₂CH₃
- 4 -O-C(O)-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₃
- 5 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃
- 6 -O-C(O)-CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₃
- 7 -O-C₆H₄Cl
- 8 -O-C₆H₃F₂
- 9 -O-C₆H₄-O(CH₂)₂-O-CH₂CH₃
- 10 -O-C₆H₄-C(O)O(CH₂)₀₋₅CH₃

그룹 11-1 내지 11-6 화합물은, 표 A의 치환체 1-10을 상기 나열한 R^1 의 치환체 1-10으로 대신한 것을 제외하고는, 그룹 7-1 내지 7-6 화합물과 동일한 방법으로 지명되는 구조를 갖는다. 따라서, 1.2.1.9로 지명된 그룹 11-1과 11-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

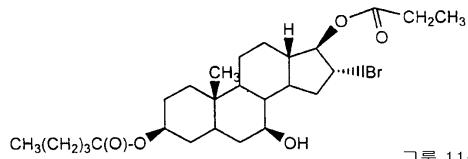


그룹 11-1 화합물 1.2.1.9

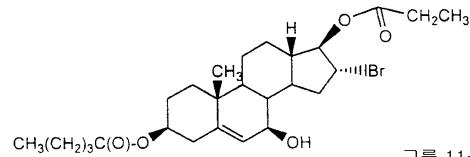


그룹 11-2 화합물 1.2.1.9.

1.2.1.9로 지명된 그룹 11-7-1과 11-7-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

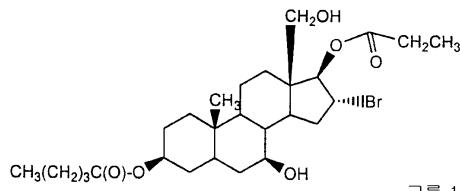


그룹 11-7-1 화합물 1.2.1.9.

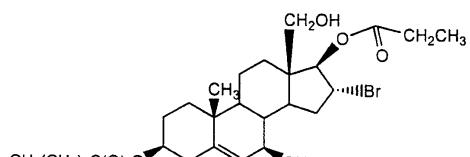


그룹 11-7-2 화합물 1.2.1.9.

1.2.1.9로 지명된 그룹 11-8-1과 11-8-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;



그룹 11-8-1 화합물 1.2.1.9.



그룹 11-8-2 화합물 1.2.1.9.

그룹 12-1 내지 그룹 12-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R¹ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-P(O)(O)-OCH₂CH(CH₃)CH₃ (-O-P(O)(O)-OCH₂CH(CH₃)CH₃ 가 표 A의 R¹ 치환체 1인 -OH를 대신함)
- 2 -O-P(O)(O)-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 3 -O-P(O)(O)-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 4 -O-P(O)(O)-OCH₂CH₂CH(CH₂CH₂)CH₃
- 5 -O-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 6 -O-C₂H₅
- 7 -O-CH₂CH₂CH₃
- 8 -O-CH₂CH₂CH₂CH₃
- 9 -O-CH(CH₃)CHCH₃
- 10 -O-C(CH₃)₃

그룹 13-1 내지 그룹 13-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R¹ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-(CH₂)₄CH₃ (-O-(CH₂)₄CH₃ 가 표 A의 R¹ 치환체 1인 -OH를 대신함)
- 2 -O-C(O)-NH₂
- 3 -O-C(O)-NHCH₃
- 4 -O-C(O)-NHC₂H₅
- 5 -O-C(O)-NHCH₂CH₂CH₃
- 6 -O-C(O)-NHCH₂CH₂OCH₂CH₃
- 7 -O-C(O)-CH₃
- 8 -O-C(O)-C₂H₅
- 9 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃

그룹 14-1 내지 그룹 14-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R¹ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-CH₂C₆H₅
- 2 -O-CH₂C₆H₅
- 3 -O-CH₂C₆H₄OCH₃
- 4 -O-CH₂C₆H₄OCH₃
- 5 -O-CH₂C₆H₄F
- 6 -O-CH₂C₆H₄F
- 7 -O-CH₂C₆H₃(OCH₃)₂
- 8 -O-CH₂C₆H₃(OCH₃)₂
- 9 -O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃

그룹 15-1 내지 그룹 15-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R¹ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(O)-CH₂CH₂NH₂ (-O-C(O)-CH₂CH₂NH₂ 가 표 A의 R¹ 치환체 1인 -OH를 대신함)
- 2 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂NH₂
- 3 -O-C(O)-CH₂OH
- 4 -O-C(O)-CH₂CH₂OH
- 5 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂OH
- 6 -O-C(O)-CH₂SH
- 7 -O-C(O)-CH₂CH₂SH
- 8 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂SH
- 9 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₂H₅
- 10 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₂H₅

그룹 16-1 내지 그룹 16-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R¹ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(O)-A4-NH₂, 이때 A4-NH₂는 NH₂ 치환된 4탄소 알킬기
(-O-C(O)-A4-NH₂는 표 A의 R¹ 치환체 1인 -OH를 대신함)
- 2 -O-C(O)-A6-NH₂, 이때 A6-NH₂는 -NH₂ 치환된 6탄소 알킬기
- 3 -O-C(O)-A8-NH₂, 이때 A8-NH₂는 -NH₂ 치환된 8탄소 알킬기
- 4 -O-C(O)-A4-OH, 이때 A4-OH는 -OH 또는 -O- 치환된 4탄소 알킬기
- 5 -O-C(O)-A6-OH, 이때 A4-OH는 -OH 또는 -O- 치환된 6탄소 알킬기
- 6 -O-C(O)-A8-OH, 이때 A4-OH는 -OH 또는 -O- 치환된 8탄소 알킬기
- 7 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₃H₇
- 8 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₃H₇
- 9 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₄H₉
- 10 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₄H₉

그룹 17-1 내지 그룹 17-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R¹ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₆H₁₃
- 2 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₆H₁₃
- 3 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₈H₁₇
- 4 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₈H₁₇
- 5 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₅H₁₀OH
- 6 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₅H₁₀OH
- 7 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₃H₆OH
- 8 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₃H₆OH
- 9 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₇H₁₄OH
- 10 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₇H₁₄OH

그룹 18-1 내지 그룹 18-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R⁴ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(O)CH₂NH₂
- 2 -O-C(O)C(CH₃)H-NH₂
- 3 -O-C(O)C(CH₂C₆H₅)H-NH₂
- 4 -O-C(O)-O-NHC(CH₃)H-CO₂H
- 5 -O-C(O)-O-NHCH₂-CO₂H
- 6 -O-C(O)-O-NH(CH₂C₆H₅)H-CO₂H
- 7 -O-C(O)-CF₃
- 8 -O-C(O)-CH₂CF₃
- 9 -O-C(O)-(CH₂)₃CF₃
- 10 -O-C(O)-(CH₂)₅CH₃

그룹 19-1 내지 그룹 19-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R⁴ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(O)-O-CH₃
- 2 -O-C(O)-O-CH₂CH₃
- 3 -O-C(O)-O-C₃H₇
- 4 -O-C(O)-O-C₄H₉
- 5 -O-C(O)-O-C₆H₁₃
- 6 -O-C(O)-O-C₆H₅
- 7 -O-C(O)-O-C₆H₄OH
- 8 -O-C(O)-O-C₆H₄OCH₃
- 9 -O-C(O)-O-C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-O-C₆H₄F

그룹 20-1 내지 그룹 20-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R⁴ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(O)-S-CH₃
- 2 -O-C(O)-S-CH₂CH₃
- 3 -O-C(O)-S-C₃H₇
- 4 -O-C(O)-S-C₄H₉
- 5 -O-C(O)-S-C₆H₁₃
- 6 -O-C(O)-S-C₆H₅
- 7 -O-C(O)-S-C₆H₄OH
- 8 -O-C(O)-S-C₆H₄OCH₃
- 9 -O-C(O)-S-C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-S-C₆H₄F

그룹 21-1 내지 그룹 21-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R⁴ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(S)-O-CH₃
- 2 -O-C(S)-O-CH₂CH₃
- 3 -SH
- 4 =S
- 6 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₅
- 7 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OH
- 8 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₃
- 9 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄F

그룹 22-1 내지 그룹 22-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R² 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(S)-O-CH₃
- 2 -O-C(S)-O-CH₂CH₃
- 3 -O-C(S)-O-C₃H₇
- 4 -O-C(S)-O-C₄H₉
- 5 -O-C(S)-O-C₆H₁₃
- 6 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₅
- 7 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OH
- 8 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₃
- 9 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄F

그룹 23-1 내지 그룹 23-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R³ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(S)-O-CH₃
- 2 -O-C(S)-O-CH₂CH₃
- 3 -O-C(S)-O-C₃H₇
- 4 -O-C(S)-O-C₄H₉
- 5 -O-C(S)-O-C₆H₁₃
- 6 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₅
- 7 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OH
- 8 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₃
- 9 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄F

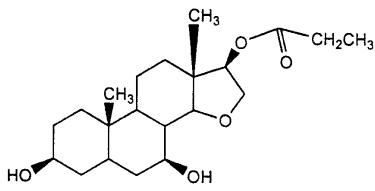
그룹 24-1 내지 그룹 24-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R² 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(O)-O-C₆H₅
- 2 -O-C(O)-O-C₆H₄OCH₃
- 3 -SH
- 4 =S
- 5 -O-CHR²⁴-C(O)-OR²⁵
- 6 -O-CHR²⁴-C(O)-R²⁵
- 7 -O-CHR²⁴-C(O)-N(R²⁵)₂
- 8 -O-CHR²⁴-C(O)-NHR²⁵
- 9 -O-CHR²⁴-C(O)-NH₂
- 10 -O-CHR²⁴-C(O)-OC₆H₅

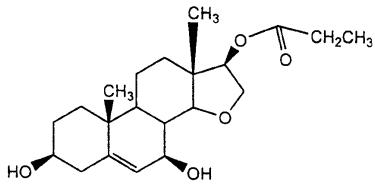
그룹 25-1 내지 그룹 25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 표 A에 나열된 R³ 치환체 1-10은 다음 그룹으로 대신된다:

- 1 -O-C(O)-O-C₆H₅
- 2 -O-C(O)-O-C₆H₄OCH₃
- 3 -SH
- 4 =S
- 5 -O-CHR²⁴-C(O)-OR²⁵
- 6 -O-CHR²⁴-C(O)-R²⁵
- 7 -O-CHR²⁴-C(O)-N(R²⁵)₂
- 8 -O-CHR²⁴-C(O)-NHR²⁵
- 9 -O-CHR²⁴-C(O)-NH₂
- 10 -O-CHR²⁴-C(O)-OC₆H₅.

그룹 26-1 내지 26-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 화학식 B의 R⁷은 -CH₂- 대신 -O-이다. 따라서, 1.2.5.9로 지명된 26-1과 26-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

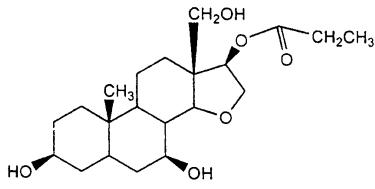


그룹 26-1 화합물 1.2.5.9, 및

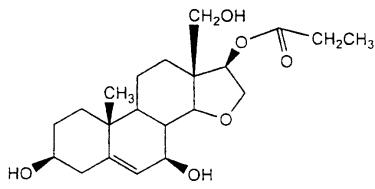


그룹 26-2 화합물 1.2.5.9.

1.2.5.9로 지명된 화합물 그룹 26-8-1과 화합물 그룹 26-8-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

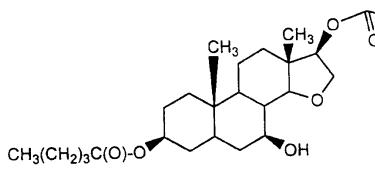


그룹 26-8-1 화합물 1.2.5.9, 및

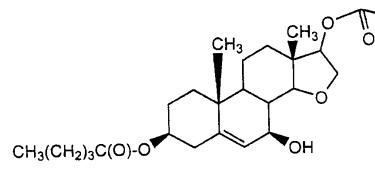


그룹 26-8-2 화합물 1.2.5.9.

1.2.5.9로 지명된 그룹 26-11-1과 26-11-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

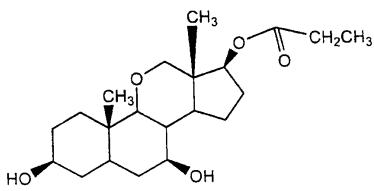


그룹 26-11-1 화합물 1.2.5.9

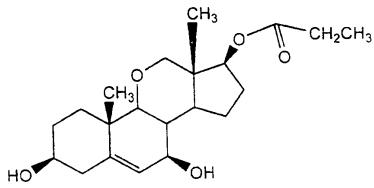


그룹 26-11-2 화합물 1.2.5.9.

그룹 27-1 내지 27-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 화학식 B의 R^8 은 $-CH_2-$ 대신 $-O-$ 이다. 따라서, 1.2.5.9로 지명된 27-1과 27-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

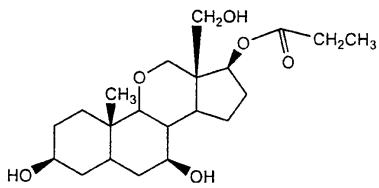


그룹 27-1 화합물 1.2.5.9, 및

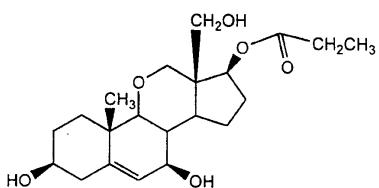


그룹 27-2 화합물 1.2.5.9.

1.2.5.9로 지명된 그룹 27-8-1과 그룹 27-8-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

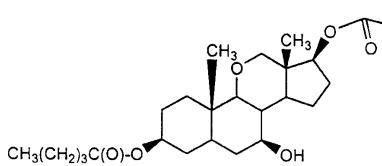


그룹 27-8-1 화합물 1.2.5.9, 및

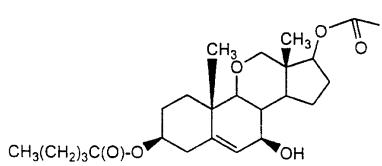


그룹 27-8-2 화합물 1.2.5.9.

1.2.5.9로 지명된 그룹 27-11-1과 27-11-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

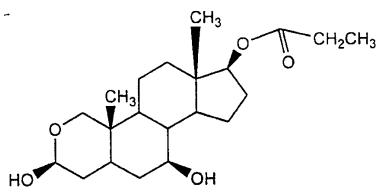


그룹 27-11-1 화합물 1.2.5.9

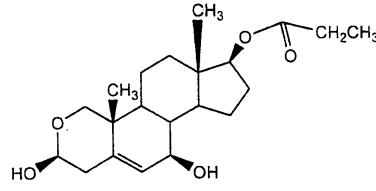


그룹 27-11-2 화합물 1.2.5.9.

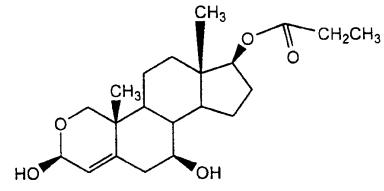
그룹 28-1 내지 28-25-10-6. 이 그룹은 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 화학식 B의 R^9 는 $-CH_2-$ 대신 $-O-$ 이고 1-2 위치에 이중 결합이 존재하지 않는다. 따라서, 이들 화합물 중 1-2 이중 결합이 존재하고 2 위치에서 고리 산소가 전하를 띠는, 예컨대 그룹 28-3, 28-4, 28-6, 28-8-3, 28-8-4 또는 28-8-6이 없다. 1.2.5.9로 지명된 28-1, 28-2와 28-5는 다음 구조를 갖는다;



그룹 28-1 화합물 1.2.5.9, 및

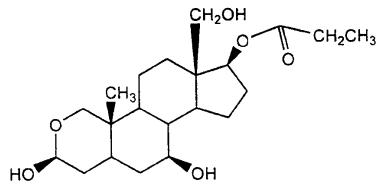


그룹 28-2 화합물 1.2.5.9

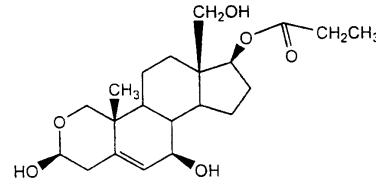


그룹 28-5 화합물 1.2.5.9.

1.2.5.9로 지명된 그룹 28-8-1과 그룹 28-8-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;

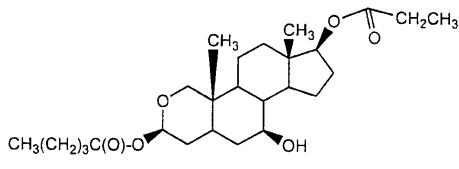


그룹 28-8-1 화합물 1.2.5.9, 및

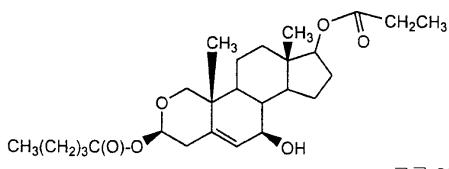


그룹 28-8-2 화합물 1.2.5.9.

1.2.5.9로 지명된 그룹 28-11-1과 그룹 28-11-2 화합물은 다음 구조를 갖는다;



그룹 28-11-1 화합물 1.2.5.9, 및



그룹 28-11-2 화합물 1.2.5.9.

그룹 29-1 내지 29-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R⁷은 -CH₂- 대신 -NH-이다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 30-1 내지 30-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R⁸은 -CH₂- 대신 -NH-이다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 31-1 내지 31-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^9 는 $-CH_2-$ 대신 $-NH-$ 이고 1-2 위치에 이중 결합이 존재하지 않는다. 따라서, 예컨대 그룹 31-3, 31-4, 31-6, 31-8-3, 31-8-4 또는 31-8-6이 없다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 32-1 내지 32-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^7 , R^8 과 R^9 중 두개는 $-CH_2-$ 대신 독립적으로 $-NH-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 33-1 내지 33-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 각 R^7 , R^8 과 R^9 는 $-CH_2-$ 대신 독립적으로 $-NH-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 34-1 내지 34-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^7 은 $-CH_2-$ 대신 $-S-$ 이다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 35-1 내지 35-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^8 은 $-CH_2-$ 대신 $-S-$ 이다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 36-1 내지 36-25-10-6. 이 그룹은 화합물 그룹 1 내지 25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 각 R^9 는 $-CH_2-$ 대신 $-S-$ 이고 1-2 위치에 이중 결합이 존재하지 않는다. 따라서, 예컨대 그룹 36-3, 36-4, 36-6, 36-8-3, 36-8-4 또는 36-8-6이 없다. 화합물 그룹 26-1 내지 26-25-10-6에 대해 기술한대로 본 화합물들을 지명한다.

그룹 37-1 내지 37-25-10-6. 이 그룹은 상기 기술한 모든 화합물 그룹 1 내지 36-25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^1 은 이가, 예컨대 $=O$ 가 아니고, 화학식 B에 표시한 β -배열 대신 α -배열로 존재한다.

그룹 38-1 내지 38-25-10-6. 이 그룹은 상기 기술한 모든 화합물 그룹 1 내지 36-25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^2 는 이가, 예컨대 $=O$ 가 아니고, 화학식 B에 표시한 β -배열 대신 α -배열로 존재한다.

그룹 39-1 내지 39-25-10-6. 이 그룹은 상기 기술한 모든 화합물 그룹 1 내지 36-25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^3 은 이가, 예컨대 $=O$ 가 아니고, 화학식 B에 표시한 α -배열 대신 β -배열로 존재한다.

그룹 40-1 내지 40-25-10-6. 이 그룹은 상기 기술한 모든 화합물 그룹 1 내지 36-25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^4 는 이가, 예컨대 $=O$ 가 아니고, 화학식 B에 표시한 β -배열 대신 α -배열로 존재한다.

그룹 41-1 내지 41-25-10-6. 이 그룹은 상기 기술한 모든 화합물 그룹 1 내지 36-25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 R^2 와 R^4 는 이가, 예컨대 $=O$ 가 아니고, 둘다 화학식 B에 표시한 β -배열 대신 α -배열로 존재한다.

그룹 42-1 내지 42-25-10-6. 이 그룹은 상기 기술한 모든 화합물 그룹 1 내지 36-25-10-6으로 지명된 각 화합물을 포함하고, 이 때 5-위치에 수소가 존재하면 화학식 B에 표시한 α -배열 대신 β -배열로 존재한다.

화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6으로 지명된 모든 화합물 또는 전반적인 화합물은 여기서 기술하는 방법을 위해 이용하기 적절하다.

몇몇 구체예에서, 한가지 이상의 R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적인 구조(들)을 갖고 및/또는 독립적으로 지명된 화합물, $-H$, $-OH$, $=O$,

$-\text{SH}$, $=\text{S}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, 할로겐, $=\text{CH}_2$, $=\text{NOH}$, $=\text{NOC(O)CH}_3$, $-\text{C(O)-CH}_3$, $-\text{C(O)-(CH}_2\text{)}_{1-4}$, CH_3 , $-\text{CCH}_3$, $-\text{CCCH}_3$, $-\text{CH=CH}_2$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CH}_3$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CF}_3$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CH}_3$, $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CF}_3$, $-\text{O-C(O)-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{F}$, $-\text{O-C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CH}_3$, $-\text{O-C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CF}_3$, $-\text{O-C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CF}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{F}$ (0이 m은 1,2,3,4,5,6,7,8,9 또는 1001이고, n은 0,1,2,3,4,5,6,7,8,9 또는 10, 일반적으로 n은 0이 다) $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{C(O)NH-CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(O)NH-CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSi(CH}_3\text{)}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{C(OH)=CHCH}_3$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Cl}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Br}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{I}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{2-10}\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{2-10}\text{S-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{2-10}\text{NH-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{O-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{NH-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{S-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-C(O)-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{NH-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-C(S)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{O-C(S)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O-C(S)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{O-C(S)-(CH}_2\text{)}_{0-14}\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{O-C(S)-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{O-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-C(S)-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{S-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O-C(S)-(CH}_2\text{)}_{2-10}\text{NH-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CN}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH=CH}_2$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{NHCH(O)}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-16}\text{NH-(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CCH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{O(O)CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{OCH(OH)CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)OCH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CN}$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH=CH}_2$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{NHCH(O)}$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{NH-(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CCH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{O(O)CH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{OCH(OH)CH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)OCH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_3$, $-\text{C(O)O(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{0-15}\text{CH}_2\text{OH}$, 1

포스포에놀피루베이트, D-글루코사민, 클루콜린산(glucholic acid), 클루쿠로닌산(glucuronic acid), 판토테닌산(pantothenic acid), 피루빈산, 글루코스, 프럭토스, 만노스, 수크로스, 락토스, 푸코스, 램노스(rhamnose), 갈락토스, 리보스, 2'-디옥시리보스, 3'-디옥시리보스, 글리세롤, 3-포스포글리세레이트, PEG(PEG 20, PEG 100, PEG 200, PEG 10000), 폴리옥시알킬렌 폴리머, 글라이신, 알라닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 프롤린, 4-히드록시프롤린 또는 올리고뉴클레오타이드, 또는 약 4 내지 약 21 모노머를 함유하는 동족체를 포함한다.

치환체가 올리고뉴클레오파이드 또는 폴리머일 때, 일반적으로 이들 중 단지 한가지가 화학식 1의 화합물에 결합한다. 통상적으로, R^1-R^2 및 R^4-R^6 가 한가지 이상의 이들 치환체(또는 여기서 기술한 그밖의 것)를 포함할 때 치환체는 β -배열로 존재하는 한편, R^3 는 통상적으로 β -배열의 치환체를 포함한다. 몇몇 구체예에서, R^2 는 α -배열이다.

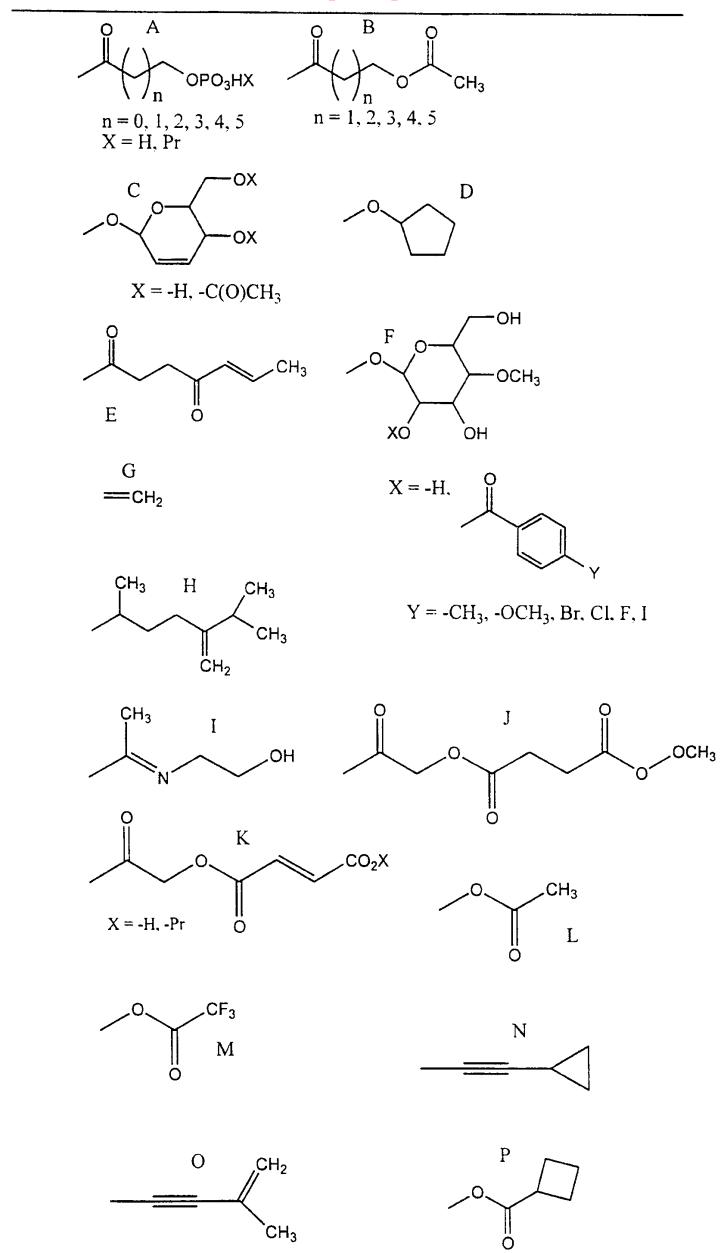
몇몇 구체예에서, 한가지 이상의 R¹-R⁶, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁷ 및 R¹⁸은 독립적으로 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 또는 이들 중의 어느 동족체를 포함한다. 통상적으로 이러한 부분은 히드록실, 티올, 아실 부분 또는 아민이 그 위치에 존재할 때, 5', 3' 또는 2' 위치에서 말단 히드록실, 티올, 아실 부분 또는 아민을 통해 스테로이드 핵에 결합된다. 올리고뉴클레오사이드와 올리고뉴클레오타이드 동족체에서, 때로 내부의 2' 위치에서 당 히드록실을 통해 스테로이드에 결합된다.

포스포디에스테르 결합의 동족체는 포스포로티오에이트 결합 및 인용된 참조에서 기술하는 그밖의 것을 포함한다. 올리고뉴클레오타이드 커플링기는 인접한 뉴클레오타이드 또는 그 동족체간에 포스포디에스테르 결합 또는 포스포디에스테르 동족체 결합을 생성하는데 적절한 어떠한 부분을 의미한다. 적절한 올리고뉴클레오타이드 커플링기는 -OH, H-포스포네이트, 알킬포스폰아미다이트 또는, 예컨대 β -시아노에틸-포스포르아미다이트, N,N-디이소프로필아미노- β -시아노에톡시포스핀 및 인용된 참조에 기술된 그밖의 것들과 같은 포스포르아미다이트를 포함한다. 적절한 푸린과 피리디민 염기로는 아데닌, 구아닌, 사이토신, 티민 및 인용된 참조에서 기술한 다른 것들이 있다. 적절한 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드와 그 동족체가, 예컨대 미국 특허 4725677, 4973679, 4997927, 4415732, 4458066, 5047524, 4959463, 5212295, 5386023, 5489677, 5594121, 5614622, 5624621; 및 PCT 공개 WO 92/07864, WO 96/29337, WO 97/14706, WO 97/14709, WO 97/31009, WO 98/04585 및 WO 98/04575에 기술되어 있고, 이 모두가

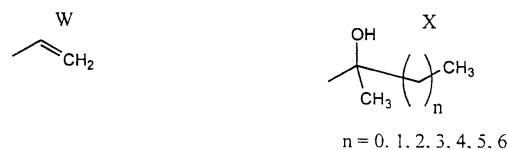
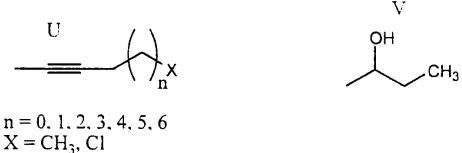
여기서 참조로써 관계한다. 화학식 1의 화합물, 예컨대 화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6 중 지명된 어떠한 것은 올리고뉴클레오타이드의 친지성을 조절하는 올리고뉴클레오타이드와 결합하거나 올리고뉴클레오타이드를 세포로 운반 또는 침투시키기 적절하다. 이러한 결합은 콘쥬게이트가 세포에 들어가자마자 올리고뉴클레오타이드로부터 스테로이드의 방출을 촉진시키기 위해 생리적으로 불안정해질 것이다.

표 2는 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 중 한가지 이상이 독립적으로 함유할 수 있는 이러한 그리고 그밖의 구체적인 부분들을 표시한다. Pr은 보호기이다. 이러한 부분들은 종종 한가지 이상의 R^1 , R^2 및 R^4 위치, 일반적으로 이 중 하나 또는 두개의 위치에 결합한다. 주어진 여러가지 중 한가지 이상의 구조에서, 예컨대 A3 또는 A5 구조 중 X는, 각각이 독립적으로 선택된다.

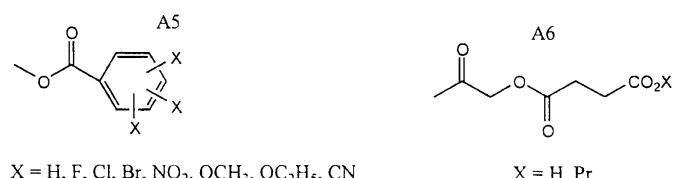
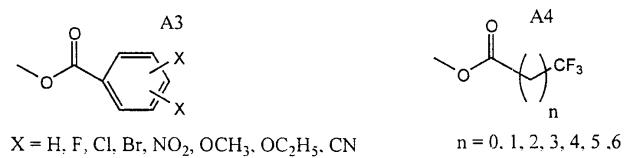
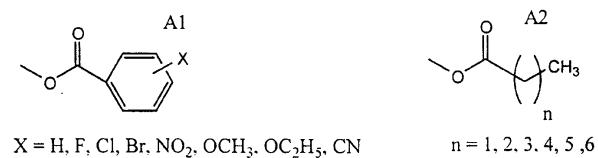
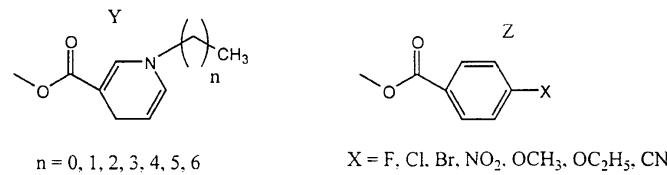
[표 2]



[표 2-1]

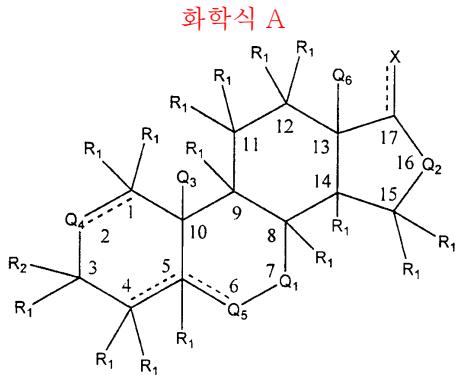


[豆 2-2]

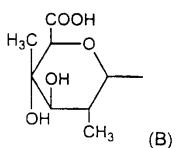


본 조성물과 배합물의 저장을 위한 통상적인 컨테이너는 그 안에 포함된 물질에 접근하는 물의 양을 제한할 것이다. 통상적으로, 배합물은 밀폐되거나 감응이 봉인된 컨테이너에 충전된다. 컨테이너는 일반적으로 감응 봉인된다. 컨테이너의 물침투 특성은, 예컨대 Containers-Permeation, chapter, USP 23<671>, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, pp.1787 이하 참조(1995)에서 기술된다.

특정 질병, 예컨대 말라리아, HCV 또는 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*)을 치료하기 위한 화학식 A 화합물의 용도를 기술한다. 화학식 A의 화합물은 다음 구조를 갖는다;



식 중, Q_1 은 $-C(R_1)_2-$ 또는 $-C(O)-$; Q_2 는 $-C(R_1)_2-$, $-C(R_1)(Y)-$ 또는 $-C(Y)-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$; Q_3 은 $-H$ 또는 $-C(R_1)_3$; Q_4 는 $-C(R_1)_2-$, $-C(O)-$, 히드록시비닐리딘($-CH(CH=CHOH)-$) 또는 메틸 메틸렌($-CH(CH)_3-$); Q_5 는 $-C(R_1)_2-$ 또는 $-C(O)-$; X와 Y는 독립적으로 $-OH$, $-H$, 저급 알킬(예컨대, C_{1-6} 알킬), $-O-C(O)-R_5$, $-C(O)-OR_5$, 할로젠(예컨대, $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$) 또는 $=O$; 각 R_1 은 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 알킬; R_2 는 $-H$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-OR_3$, 에스테르(예컨대, $-O-C(O)-R_4$ 또는 $-C(O)-O-R_4$), 티오에스테르(예컨대, $-O-C(S)-R_4$ 또는 $-C(S)-O-R_4$), 티오아세탈(예컨대, $-S-C(O)-R_4$ 또는 $-C(O)-S-R_4$), 술페이트 에스테르(예컨대, $-O-S(O)(O)-O-R_4$), 술포네이트 에스테르(예컨대, $-O-S(O)-O-R_4$) 또는 카바메이트(예컨대, $-O-C(O)-NH-R_4$ 또는 $-NH-C(O)-O-R_4$) 또는, R_2 는 동일한 탄소 원자에 결합되는 R_1 과 함께 $=O$ 이고; R_3 는 $-S(O)(O)-OM$, $-S(O)(O)-O-CH_2-CH(O-C(O)-R_6)-CH_2-O-C(O)-R_6$, $-P(O)(O)-O-CH_2-CH(O-C(O)-R_7)-CH_2-O-C(O)-R_7$, 구조 (B)의 글루쿠로니드기 또는,



R_3 는 C_{1-18} 알킬, C_{2-18} 알케닐, C_{2-18} 알키닐, C_{1-18} 에스테르 또는 C_{1-18} 티오에스테르이고, 앞서 말한 C_{1-18} 또는 C_{2-18} 부분들 중 어떠한 것은 한가지 이상의 독립적으로 선택된 $-OR^{PR}$ (OH 를 포함), $-NHR^{PR}$ ($-NH_2$ 포함) 또는 $-SR^{PR}$ ($-SH$ 포함)기를 이용하여 한가지 이상의 수소 위치에서 임의로 치환되고, 또는 R_3 는 C_{1-18} 지방산, C_{2-10} 알키닐, $(J)_n$ -페닐- C_{1-5} -알킬, $(J)_n$ -페닐- C_{2-5} -알케닐이고; R_4 는 $-H$, 보호기, 임의로 치환된 C_{1-18} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-18} 알케닐, 임의로 치환된 C_{1-18} 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴- C_{1-6} -알킬, 임의로 치환된 아릴- C_{2-6} -알케닐, 임의로 치환된 아릴- C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 헤테로고리- C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐-헤테로고리, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐-헤테로고리 또는 임의로 치환된 헤테로고리이고, 이 때 앞서 말한 부분들 중 어떠한 것은 한가지 이상의 독립적으로 선택된 $-O-$, $-S-$, $-NR^{PR}-(-NH-$ 를 포함), $-NH-C(O)-$, $-OR^{PR}-(-OH$ 를 포함), $-NHR^{PR}$ ($-NH_2$ 포함), $-SR^{PR}$ ($-SH$ 포함), $=O$, $=S$, $=N-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 기 또는 원자를 이용하여 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 탄소 또는 수소 원자에서 임의로 치환되고; 각 R_5 는 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C_{1-14} 알킬이며; 각 R_7 은 독립적으로 직쇄 또는 분지된 C_{1-14} 알킬 또는 구조 (B)의 글루쿠로니드기이고; 각 R^{PR} 은 독립적으로 $-H$ 또는 독립적으로 선택된 보호기이

며; n은 0, 1, 2 또는 3이고; 각 J는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 카르복시, 니트로, 술페이트, 술포닐, C₁₋₆ 카르복시 에스테르 또는 C₁₋₆ 술페이트 에스테르이고; M은 수소, 소듐, -S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-R₆)-CH₂-O-C(O)-R₆, -P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-R₇)-CH₂-O-C(O)-R₇ 또는 구조 (A)의 글루쿠로니드기이며; 화학식 1의 점선은, 4-5 및 5-6 위치 모두에 이중 결합이 존재하지 않고, 이중 결합이 존재할 때 0 또는 1의 R₁기가 1-, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 17-위치에서 탄소 원자에 결합되어 이들 탄소 원자가 4가(tetravalent)가 된다면, 임의의 이중 결합을 나타내고;

그 염, 입체 이성질체, 위치상 이성질체, 대사 산물, 동족체 또는 전구체.

화학식 A의 화합물, 구체적으로 11-위치에 있는 양쪽의 R₁이 히드록시, 알콕시 또는 히드록실로 가수 분해될 수 있는 부분이 아닌 화합물은 여기서 설명한 방법 및 조성물에서, 예컨대 대상물의 Th1 면역 반응을 향상시키는 그 용도로써 대체로 적절하다.

간헐적 투여법. 보통의 비연속성 투여와 관련된 소망하지 않는 어떠한 양상을 일으키지 않고, 화학식 1의 화합물(들), 예컨대 BrEA 또는 BrEA 에스테르를 간헐적으로 투여할 수 있다. 이렇게 소망하지 않는 양상이란 치료제에 대한 병원체(HIV와 같은 바이러스 또는 플라스모듐(*Plasmodium*) 기생충과 같은 기생충)의 내성 전개 또는 투여 양생법에 대한 환자 또는 대상물의 순응 실패를 들 수 있다. 간헐적인 투여 프로토콜은 화학식 1의 화합물을, 예컨대 다음과 같이 경구적으로, 국소적으로 또는 비경구적으로 투여시키는 것이다: (1)약 3일 내지 약 20일 동안 투여, (2)약 4일 내지 약 20일 동안 화학식 1의 화합물을 투여하지 않음, (3)약 4일 내지 20일 동안 투여 및 (4)임의로 투여 프로토콜을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 30 또는 그 이상 반복한다. 종종, (1)과 (3)의 투여 단계는 약 3-15일 동안 유지된다. 일반적으로 상기 언급한 투여 프로토콜 중 단계 (1)-(3)은 적어도 한번 이상, 통상적으로 2, 3, 4, 5 또는 6회 이상 반복될 것이다. 만성적인, 예컨대 HIV, HCV 또는 그밖의 만성적인 바이러스 또는 기생충 감염이 존속되는 경향의 감염에서, 간헐적인 투여 프로토콜은 통상적으로 비교적 긴 시간 동안, 예컨대 적어도 약 6개월 내지 약 5년 동안 지속된다.

이렇게 간헐적인 투여 프로토콜에서, 화학식 1의 화합물(들)은 적절한 경로, 예컨대 근육내(i.m. 또는 I.M.), 피하(s.c. 또는 S.C.), 정맥내(i.v. 또는 I.V.), 진피내, 그밖의 비경구 경로에 의해 약 0.1 내지 약 10mg/kg/일, 일반적으로 약 0.2-4mg/kg/일의 에어로졸을 이용하여 투여될 수 있다. 선택적으로, 약 4 내지 약 40mg/kg/일, 일반적으로 약 6-20mg/kg/일의 화학식 1의 화합물(들)을 이용하여 경구 투여할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 간헐적인 투여법은 피임용 스테로이드를, 예컨대 여성에게 가하는데 일반적으로 이용되는 투여 프로토콜, 예컨대 21일 동안 매일 투여하고, 이어서 7일 동안 투여하지 않는 프로토콜을 채택하지 않는다. 일반적으로, 화학식 1의 화합물(들)을 포함하는, 여기서 기술한 비-수성 배합물이 i.m. 또는 s.c. 투여되는 한편, 화학식 1의 화합물(들)을 포함하는 수성 배합물은 i.v., i.m., s.c. 또는 그밖의 비경구 경로에 의해 투여된다. 일당 투여는 단일 투여에 의해, 특히 주어진 비경구적인 복용으로 투여하거나, 복용량을 두번, 세번 또는 네번, 일반적으로 두번의 보조투여로 세분하여 특히 주어진 경구 복용으로 투여할 수 있다.

실례적인 구체예에서 (a)화학식 1의 화합물(들), 예컨대 BrEA 또는 BrEA의 에스테르 또는 카르보네이트를 20일 동안 하루 걸러 한번씩 투여하고, 이어서 (b)1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 그 이상의 날 동안 투여하지 않으며, (c)화학식 1의 화합물(들)을 적어도 하루에 다시 한번씩, 예컨대 20일 동안 하루 걸러 한번씩 화학식 1의 화합물(들)을 투여하고 (d)임의로 (a), (b)와 (c)를 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 이상 반복한다. 이러한 구체예의 맥락으로 (a)화학식 1의 화합물(들), 예컨대 BrEA 또는 BrEA의 에스테르 또는 카르보네이트를 20일 동안 하루 걸러 한번씩 투여하고, 이어서 (b)약 10-40일 동안 투여하지 않으며, (c)화학식 1의 화합물(들)을 적어도 하루에 다시 한번씩, 예컨대 20일 동안 하루 걸러 한번씩 화학식 1의 화합물(들)을 투여하고 (d)임의로 (a), (b)와 (c)를 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 이상 반복한다. 모든 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)을 일당 2회 또는 3회로 나누어 투여할수 있다.

그밖의 구체예는 (a)화학식 1의 화합물(들), 예컨대 BrEA 또는 BrEA의 에스테르 또는 카르보네이트를 약 8-12일 동안 하루 걸러 한번씩 투여하고, 이어서 (b)1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 그 이상의 날 동안 투여하지 않으며, (c)화학식 1의 화합물(들)을 적어도 하루에 다시 한번씩, 예컨대 약 8-12일 동안 하루 걸러 한번씩 화학식 1의 화합물(들)을 투여하고 (d)임의로 (a), (b)와 (c)를 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 이상 반복한다. 이러한 구체예의 맥락으로 (a)화학식 1의 화합물(들), 예컨대 BrEA 또는 BrEA의 에스테르 또는 카르보네이트를 약 10일 동안 하루 걸러 한번씩 투여하고, 이어서 (b)약 10-40일 동안 투여하지 않으며, (c)화학식 1의 화합물(들)을 적어도 하루에 다시 한번씩, 예컨대 약 10일 동안 하루 걸러 한번씩 화학식 1의 화합물(들)을 투여하고 (d)임의로 (a), (b)와 (c)를 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 이상 반복한다. 모든 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)을 일당 2회 또는 3회로 나누어 투여할수 있다.

본 발명의 간헐적인 투여의 한 양상은 투여에 대한 대상물의 반응을 모니터링하는 것이다. 예를 들어, 바이러스(예컨대, HCV, HIV, SIV, SHIV)에 감염된 대상물에 복용시키면서 대상물 또는 병원균의 반응, 예컨대 전염성 입자 또는 혈청상 바이러스의 RNA에서 한가지 이상의 증후 또는 변화의 개선을 측정할 수 있다. 일단 반응이 관찰되면, 1, 2 또는 3일 동안 추가로 복용을 지속시키고, 하루 이상(24시간 이상) 동안, 일반적으로 2 또는 3일 이상 동안 복용을 중단할 수 있다. 일단 대상물의 반응이 경감의 표시를 보이면(예컨대, 바이러스의 혈청 RNA가 증가하기 시작함), 또다른 진행을 위해 복용을 재개할 수 있다. 화학식 1의 화합물(들)에 대한 대상물 반응의 한 양상은 단시간, 일반적으로 약 5-10일내에 측정가능한 반응을 나타내는 것이고, 이것은 말초 백혈구 세포("PMBC")내 바이러스 역가를 모니터링하거나 혈액내 바이러스의 핵산 수준을 측정함으로써 대상물의 반응을 수월하게 탐지할 수 있게 한다. 간헐적 투여 동안과 이후, 대상물의 반응을 모니터링하고 언제 화학식 1의 화합물을 추가로 투여할 것인지 결정하기 위해 한가지 이상의 면역 세포의 하위종, 예컨대 NK, LAK, 수지상돌기 세포 또는 ADCC 면역 반응을 조절하는 세포를 모니터링할 수 있다. 이들 세포의 하위종은 여기서 기술한대로, 예컨대 유량 세포 분석법에 의해 모니터링할 수 있다.

여기서 기술한 모든 치료 또는 방법에서, 대상물에서 연장되는 이로운 효과 또는 유지되는 면역 반응은 화학식 1의 화합물을 이용한 간헐적인 치료로부터 단일 투여 또는 화학식 1의 화합물을 일당 다소 투여시켜 얻을 수 있다. 단일 투여라는 것은 24시간내에 화학식 1의 화합물을 대상물에 한번, 두번, 세번 또는 그 이상 투여하고 적어도 약 45일 내지 약 2달 동안, 예컨대 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 개월동안 어떠한 화학식 1의 화합물을 대상물에 더 이상 투여하지 않는 것이다. 연장된 이로운 효과 또는 면역 반응은 또한 단기의 치료(예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6일 동안 일당 투여)가 완료된 이후까지 지속될 것이고 대상물은 더이상 어떠한 화학식 1의 화합물, 또는 몇몇 경우 대상물의 병리적 질병의 주된 원인을 치료하기 위한 그밖의 치료상 처리를 받지 않는다. 이렇게 이로운 효과는 약 5-30일 이상 지속될 것이다.

몇몇 경우, 치료로 얻은 이로운 효과는 화학식 1의 화합물을 이용한 대상물의 단기 치료 이후 3개월(4 또는 5 또는 그 이상) 이상 관찰되었다. 따라서, 화학식 1의 화합물의 투여는 감염의 진행에 반하거나 소망하지 않는 면역 반응(예컨대, 염증)의 역효과에 반하여, 또는 면역지배성(감염, 화학요법 등으로부터)에 대항하여, 예컨대 1일 내지 약 4개월(1-15일, 약 1개월, 약 2개월 등)에 걸쳐 간헐적으로 또는 지속적으로 이루어지는 투여 프로토콜인 초기 프로토콜 이후 적어도 3개월 동안 어떠한 화합물도 투여하지 않으면서, 대상물을 효과적으로 보호하는 방법을 제공한다.

합성 방법. 화학식 1의 화합물을 제조하는데 이용할 수 있는 시약과 반응 조건은, 예컨대 상기 인용한 미국 특허 5874598, 5874597, 5874594, 5840900; PCT 공개 WO 9901579에 기술된다. 다양한 유기 부분을 다양한 반응기에 결합시키는 일반적인 화학적 합성법이 기술된다. 예를 들어, G.T.Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, 1996에서, 아미노산, 웹타이드 및 탄수화물과 같은 목표 작용기를 3-136쪽에서 기술하는 한편, 목표 작용기내 반응기, 예컨대 아민, 티올, 카르복실, 헤드록실, 알데하이드, 케톤과 반응성 수소 원자(예컨대 헤테로아릴 부분과 같이 전자 수여 부분과 결합된 -H)의 화학적 성질을 137-166쪽에서 기술한다. 또한 이 참조는 유도체를 제조하는데 유용한 시약, 예컨대 제로 길이 가교 결합제, 헤테로이작용성 가교 결합제, 호모이작용성 가교 결합제, 태그, 프로브 및 폴리머를 168-416 및 605-638쪽에서 기술한다. 이 참조는 또한 올리고뉴클레오타이드를 변형시키는 합성법을 639-671쪽에서 기술한다.

한 양상에서, 아미노산 또는 웹타이드는, 포스젠(CI-CO-Cl) 또는 Cl-CS-CI 및 적절하게 보호된 아미노산 또는 웹타이드 및 스테로이드와 같은 커플링제를 이용하여 아민기를 통해 스테로이드에 결합하고, 이들은 필요에 따라 보호된다. 이러한 결합은 아미노산 또는 웹타이드와 스테로이드 핵 사이에 간접 부분 -CO-O- 또는 -CS-O-을 발생시킨다.

구체적인 합성안. 제한이 아닌 구체예로써, 여기서 기술한 한가지 이상의 화합물을 제조하는데 다음 방법을 이용한다. 출발 물질과 반응식의 간단한 변형을, 예컨대 다음 참조에서 찾아볼 수 있고, 여기서 참조로써 관계한다:

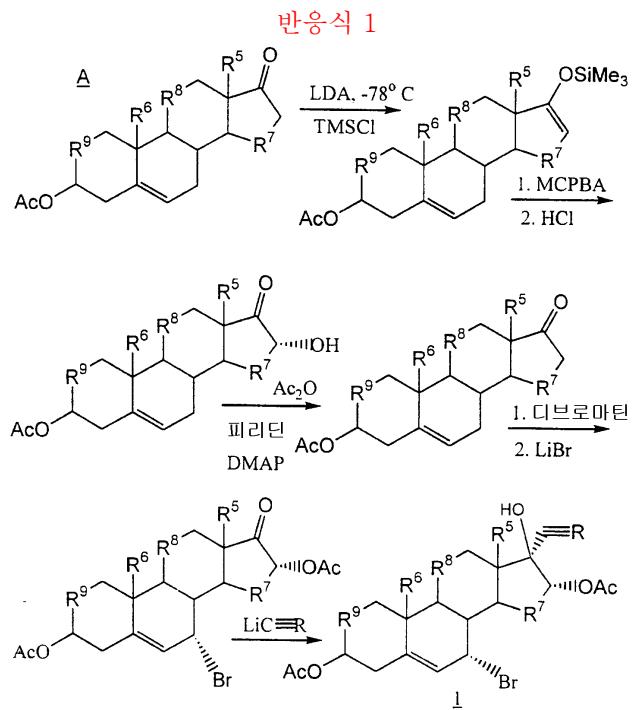
A. P. Davis, 등,

Tetrahedron Lett., 33: 5111-5112, 1992; I. Takashi, 등, Chem. Pharm. Bull., 34: 1929-1933, 1986; I. Weisz, 등, Arch. Pharm., 319: 952-953, 1986; T. Watabe, 등, J. Med. Chem., 13: 311-312, 1970; M. Davis, 등, J. Chem. Soc. C., (11): 1045-1052, 1967; R. C. Cambie, 등, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (20): 2250-2257, 1977; L. Minale, 등, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (20): 2380-2384, 1974; C. K. Lai, 등, Steroids, 42: 707-711, 1983; S. Irie, 등, Synthesis, (9): 1135-1138, 1996; E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 118: 8765-8766, 1996; M. E. Annunziato, 등, Bioconjugate Chem., 4: 212-218, 1993; N. J. Cussans, 등, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (8): 1650-1653, 1980; D. H. R. Barton, 등, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (9): 393-394, 1978; H. Loibner, 등, Helv. Chim.

Acta, 59: 2100-2113, 1976; T. R. Kasturi, 등, Proc. Indian Acad. Sci., [Ser.]: Chem. Sci., 90: 281-290, 1981; T. Back, J. Org. Chem., 46: 1442-1446, 1981; A. Canovas, 등, Helv. Chim. Acta, 63: 486-487, 1980; R. J. Chorvat, 등, J. Org. Chem., 43: 966-972, 1978; M. Gumulka, 등, Can. J. Chem., 63: 766-772, 1985; H. Sugimoto, 등, J. Org. Chem., 55: 2170-2176, 1990; C. R. Engel, 등, Can. Heterocycles, 28: 905-922, 1989; H. Sugimone, 등, Bull. Chem. Soc. Jpn., 62: 193-197, 1989; V. S. Salvi, 등, Can. Steroids, 48: 47-53, 1986; C. R. Engel, 등, Can. Steroids, 47: 381-399, 1986; H. Sugimoto, 등, Chem. Lett., (5): 783-786, 1987; T. Iwadare, 등, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (11): 705-706, 1985; H. Nagano, 등, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (10): 656-657, 1985; V. S. Salvi, 등, Steroids, 27: 717-725, 1976; C. H. Engel, 등, Steroids, 25: 781-790, 1975; M. Gobbini, 등, Steroids, 61: 572-582, 1996; A. G. Gonzalez, 등, Tetrahedron, 46: 1923-1930, 1990; S. C. Bobzin, 등, J. Org. Chem., 54: 3902-3907, 1989; B. Solaja, 등, Croat. Chem. Acta, 59: 1-17, 1986; Y. Kashman, 등, Tetrahedron, 27: 3437-3445, 1971; K. Yoshida, 등, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 15: 1966-1978, 1967; P. B. Sollman, 등, Chem. Commun. (11): 552-554, 1967; H. Sugimoto, 등, J. Org. Chem., 55: 2170-2176, 1990; H. Sugimoto, 등, Journal Chem. Lett., (5): 783-786, 1987; G. A. Tolstikov, 등, Zh. Org. Khim., 22: 121-132, 1986; T. Terasawa, 등, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (4): 990-1003, 1979; Z. Zhuang, 등, Yougu Huaxue, (4): 281-285, 1986; W. T. Smith, 등, Trans. Ky. Acad. Sci., 45: 76-77, 1984; A. K. Batta, 등, Steroids, 64: 780-784, 1999; B. Ruan, 등, Steroids, 65: 29-39, 2000; L. Garrido, 등, Steroids, 65: 85-88, 2000; P. Ramesh, 등, Steroids, 64: 785-789, 1999; M. Numazawa, 등, Steroids, 64: 187-196, 1999; P. N. Rao, 등, Steroids, 64: 205-212, 1999; M. Numazawa, 등, Steroids, 64: 320-327, 1999; 미국 특허 3281431, 3301872, 3325535, 3325536, 3952018, 4602008.5571795, 5627270, 5681964, 5744453; 국제 공개 번호 WO 9408588, WO 9508558, WO 9508559, WO 9638466, WO 9809450; 영국 특허 번호 GB 1168227, GB 813529, GB 802618; 프랑스 특허 번호 824529; 일본 특허 번호 JP 45010134; 유럽 특허 출원 EP 232788, EP 430078; 및 독일 특허 번호 DE 19631189.

반응식 1. 반응식 1에 표시한 구조에서, R^5-R^9 는 화학식 1의 화합물에서 정의한대로이다. 따라서, R^5 와 R^6 모두가 β -배열에서 $-CH_3$ 이고, R^7 , R^8 과 R^9 가 모두 $-CH_2$ 이며, 위치 9와 14에 있는 H는 α -배열로 존재하고, 위치 3의 아세테이트는 β -배열이며, 8위치의 H는 β -배열이고, 반응식 1의 첫번째 화합물은 DHEA 아세테이트이다. 여기서 기술하는 이 반응식과 다른 반응식에서 3, 7, 16, 17 또는 그밖의 위치에 있는 아세테이트기는 독립적으로 여기서 기술한 그밖의 에스테르 부분, 예컨대 $-C(O)CF_3$, $-C(O)-C_{2-29}$ 임의로 치환된 알킬, $-C(O)-CH_2-C_{2-28}$ 임의로 치환된 알케닐, $-C(O)-CH_2-C_{2-28}$ 임의로 치환된 알키닐, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ 임의로 치환된 페닐, 또는 $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ 임의로 치환된 헤테로고리 또는 여기서 기술되거나 인용된 참조 중 다른 유기 부분을 포함하여, $-C(O)-(CH_2)_{0-4}-(CF_2)_{0-4}-CF_3$ 을 포함하는 C_{2-50} 에스테르일 수 있다.

이들 유기 부분의 통상적인 치환체는 여기서 기술한대로이며, 한개, 두개, 세개 또는 그 이상의 독립적으로 선택된 $-O-$, $=O$, 임의로 보호된 히드록실, $-S-$, 임의로 보호된 티올, $-NH-$, 임의로 보호된 $-NH_2$, 임의로 보호된 $-C(O)OH$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-NH_2$, $-NH_2-C(O)-H$, $-NH_2-C(O)-C_{0-4}H_{1-9}$, $-NH_2-C(O)-O-C_{0-4}H_{1-9}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$ 또는 할로겐을 포함한다. 반응기는 필요에 따라 보호되며, 예컨대 $=O$ 는 아래 반응식 중 화합물 1을 생성하는 LICR 반응 중 일반적으로 보호될 것이다.

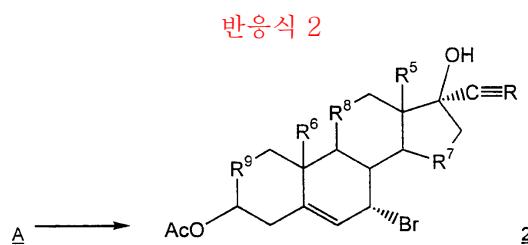


약자:

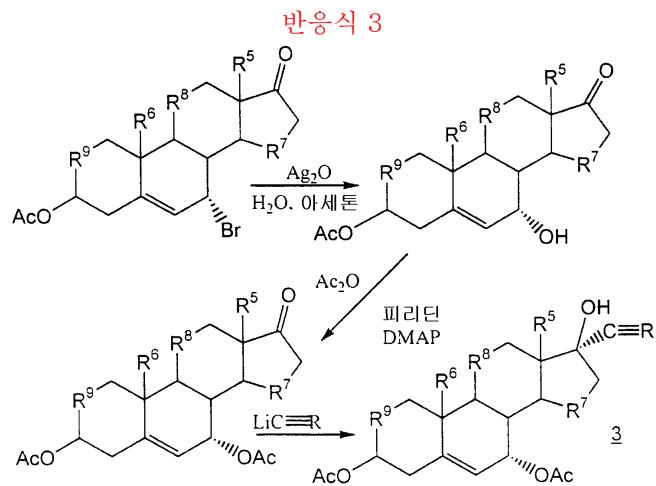
LDA = 리튬 디이소프로필 아미드; MCPBA = m-클로로페њ조산; TMSCl = 트리메틸클로실란; DMAP = 4-디메틸아미노페리딘; 디브로마틴 = 1,3-디브로모-4,4-디메틸히단토인.

$R = CR^A$; $R^A = -H$ 또는 여기서 기술한 C1-C50 유기 부분, 예컨대 $-H$, $-C_{1-20}$ 임의로 치환된 알킬, $-C_{1-20}$ 임의로 치환된 알케닐, $-C_{1-20}$ 임의로 치환된 알키닐, $-(CH_2)_{0-6}$ 임의로 치환된 페닐 또는 $-(CH_2)_{0-6}$ 임의로 치환된 헤테로고리.

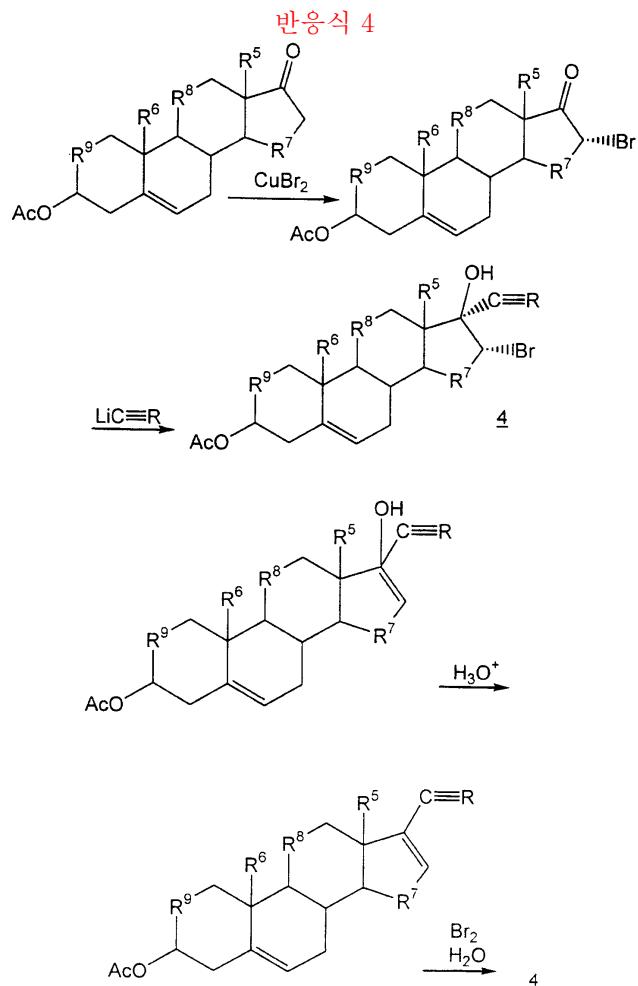
반응식 2. 반응식 1의 마지막 두 단계를 이용하여 반응식 1에 표시한 구조 A 화합물로부터 화합식 2의 화합물을 제조한다: (1)디브로마틴, (2)LiBr, (3)Li-C-R-, 이 때 R은 CR^A 이고 R^A 는 $-H$ 또는 C_{1-12} 임의로 치환된 알킬이다. R^7 , R^8 과 R^9 는 모두 $-CH_2-$ 이고, 위치 9와 14의 H는 α -배열로 존재하며 8 위치의 H는 β -배열로 존재하고, 반응식 1 중 첫번째 화합물을 DHEA 아세테이트이다. R^A 알킬 부분에 대한 통상적인 치환체는 한개, 두개 또는 그 이상의 독립적으로 선택된 $-O-$, 임의로 보호된 $=O$, 임의로 보호된 히드록실, $-S-$, 임의로 보호된 티올, $-NH-$, 임의로 보호된 $-NH_2$, 임의로 보호된 $-C(O)OH$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-NH_2$, $-NH_2-C(O)-H$, $-NH_2-C(O)-C_{0-4}H_{1-9}$, $-NH_2-C(O)-O-C_{0-4}H_{1-9}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$ 또는 할로겐을 포함한다.



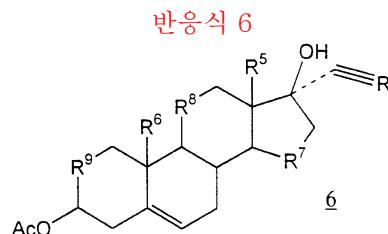
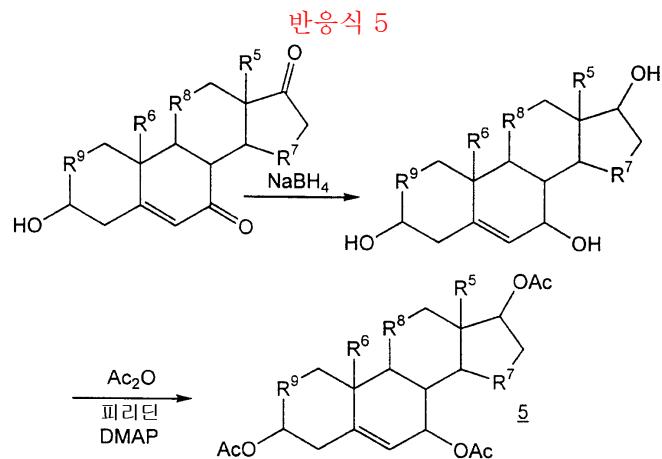
반응식 3. C-7에 알릴 브롬화는 반응식 1에서 이루어진다. R과 R^A 는 반응식 1과 2에서 정의한대로이다.



반응식 4. C-16에 브롬의 존재하에 17-위치 $>\text{C=O}$ 으로 리튬 시 액(R이 $-\text{CH}$ 인 리튬 아세틸라이드)을 첨가시켜 에폭사이드 형성 또는 피나콜 재배열을 야기한다. 선택적으로 온화한 산 촉매 작용에 의해 화합물을 탈수시켜 구조 3 없이 Br_2 , H_2O 를 갖는 알켄으로 처리하여 화학식 4의 화합물을 형성할 수 있다. R과 R^{A} 는 반응식 1과 2에서 정의한대로이다.

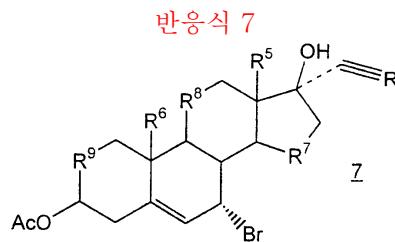


반응식 5. 소듐 보로하이드레이트는 C-7에 에피머의 혼합물을 부여하고, 이것은 표준의 방법, 예컨대 HPLC, TLC 또는 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 순수한 7 α -OH 화합물을 얻기 위하여 알릴 브롬화에 이어 반응식 1과 3에 기술한대로 가수 분해를 수행한다.

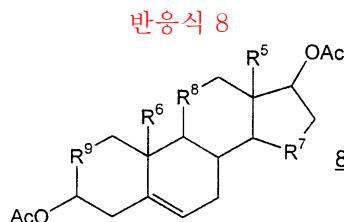


반응식 6. 화학식 6의 화합물은 반응식 1, 2, 3 또는 4에서처럼 아세테이트를 리튬 아세틸라이드로 처리하여 제조한다. R과 R^A는 반응식 1과 2에서 정의한대로이다.

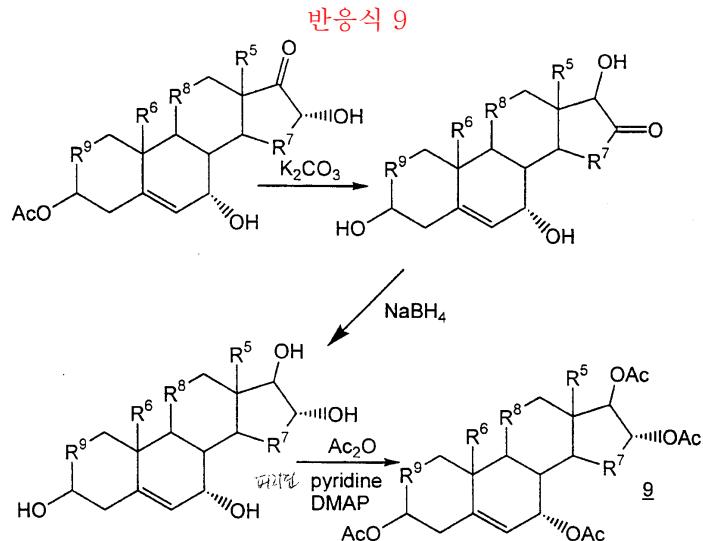
반응식 7. 화학식 7의 화합물은 3-아세테이트를 반응식 1과 4에서 기술한 시약으로 처리하여 제조한다. R과 R^A는 반응식 1과 2에서 정의한대로이다.



반응식 8. 화학식 8의 화합물은 C-17에서 소듐 보로하이드라이드 환원에 이어 아세틸화시킴으로써 화학식 A의 화합물로부터 제조한다.

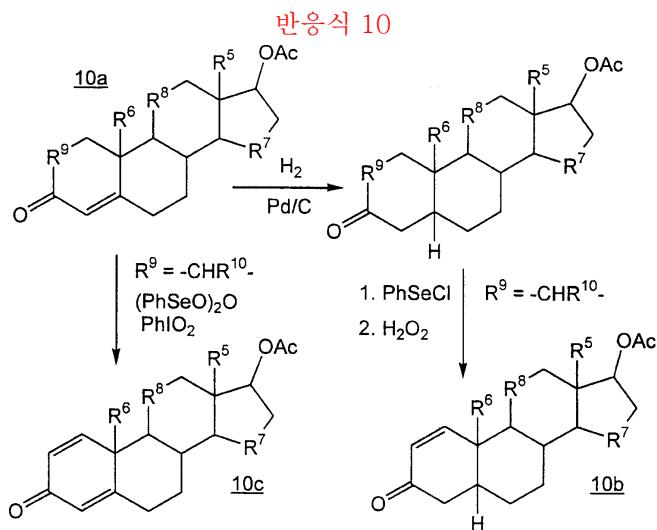


반응식 9. 반응식 1과 3에서 기술한 반응을 이용하여 출발 물질을 제조한다.



반응식 10. C-3에서의 환원과 아세틸화 그리고 C-17에서의 가수 분해와 산화는 반응식 1-9의 C-3, C-16 및 C-17에 표시한대로 화학식 10a와 10b 화합물의 기능화를 수행할 것이다. 7-옥소 아세테이트는 화학식 Δ 화합물 3-아세테이트를 대신할 수 있고 C-3, C-16 및 C-17에서의 기능화는 반응식 1-9에 표시한 반응을 이용하여 7-옥소 화합물에 대해 유사하게 수행될 것이다.

10a를 LDA로 처리하고, 이어서 에놀레이트를 알킬화하는 것은 R¹⁰과 같은 측쇄를 도입시킬 수 있고, 이것은, 예컨대 C1-C20 알킬(메틸, 에틸), C1-C20 알케닐(CH₂=CH-(CH₂)₀₋₆-), 벤질, -(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₀₋₄-CH₃일 수 있다.



반응식 1-9는 표시한 위치에서 히드록실 작용기의 도입을 나타낸다. 히드록실을 그밖의 작용기로 전환시키는 방법은 본질적으로, 예컨대 여기서 인용한 참조에 기술한대로 수행된다. 어떠한 소망하는 에스테르를 형성하기 위해 적절한 산 무수물 또는 산 클로라이드($R^8-C(O)-Cl$)로 처리하여 스테로이드 알코올로부터, 예를 들어, $-O-C(O)-R_8$ 과 같은 화학식 1-10c 화합물의 에스테르(이 때 R^8 은 C_{1-50} 유기 부분임)를 제조한다. 알칼린 금속 알콕사이드(Na^+ 또는 K^+)의 형성에 이어서 일차 또는 이차 요오드(R^8-I)로 처리함으로써 알코올로부터 에테르, 예컨대 $-O-R^8$ 을 제조한다. $R^8-C(O)-O-$ 에스테르를 로어슨(LAWESSON's) 시약으로 처리하여 티오노에스테르, $R^8-C(S)-O-$ 를 제조한다.

술페이트, NaO-S(O)(O)-O- , $\text{R}^8\text{-O-S(O)(O)-O-}$, 예컨대 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{0-18}\text{-S(O)(O)-O-}$ 는 알코올을 클로로술폰산으로 처리하고, 이어서 NaOH 로 처리하거나 선택적으로 KMnO_4 를 이용한 술파이트의 산화에 의해 제조된다. 알킬(예컨대, 메틸) 에스테르가 요구된다면, 알킬클로로-술포네이트(메틸클로로-술포네이트)를 이용할 수 있다. 술파이트 HO-S(O)-O- 와

암모늄 염 $\text{NH}_4\text{O-S(O)-O}$, 또는 $\text{R}^8\text{O-S(O)-O-}$ 에스테르(예컨대, $\text{CH}_3\text{O-S(O)-O-}$)는 표준 방법에 의해 제조된다. 암모늄 염은 알코올을 암모니아 및 설퍼 디옥사이드로 처리하여 제조한다. 알킬, 알케닐 및 알키닐 에스테르(예컨대, 메틸 에스테르)와 같은 에스테르는 트리에틸아민과 같은 적절한 염기 존재하에 알코올을 알킬클로로술파이트(예컨대, 메틸클로로술파이트), 알케닐클로로술파이트 또는 알키닐클로로술파이트로 처리하여 얻는다. 포스포에스테르, $\text{R}^8\text{O-P(OR}^{\text{PR}}\text{)(O)-O-}$ 는 Na_2CO_3 존재하에 알코올을 디에틸클로로포스페이트로 처리하여 제조한다. 선택적으로, 만약 알코올을 트리페닐포스파인(PPh_3)과 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD) 존재하에 포스포린산 디에스테르로 처리하면 상응하는 역전(inversion) 트리에스테르가 형성된다(Mitsunobu 반응).

포스포티오에스테르, $\text{R}^8\text{O-P(SR}^{\text{PR}}\text{)(O)-O-}$ 는 포스포티오에스테르를 얻기 위해 포스포에스테르에서 기술한대로 알코올을 디에틸클로로포스페이트의 모노티오 동족체로 처리하여 생성한다. 카르보네이트, $\text{R}^8\text{O-C(O)-O-}$ 는 클로로포르메이트($\text{R}^8\text{-C(O)-Cl}$), 예컨대 C_{1-20} 알킬, 알케닐 또는 알키닐 클로로포르메이트(예컨대, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{0-5}\text{-C(O)Cl}$)를 이용하여 상응하는 스테로이드 알코올로부터 제조한다. 카바메이트, $\text{R}^8\text{-NH-C(O)-O-}$ 는 트리플루오로아세트산의 존재하에 스테로이드 알코올을 이소시아네이트($\text{R}^8\text{N=C=O}$) 또는 NaOCN 으로 처리하여 얻는다. 아미노산 에스테르, $\text{ZX}-\text{CHY-C(O)-O-}$ 는 스테로이드 알코올을 N-보호된 아미노산의 산 클로라이드와 커플링시켜 생성한다.

스테로이드 핵에 결합된 히드록실기의 산화는 케톤 및 관련된 기능성을 얻기 위해 이용된다. 예를 들어, 알코올을 케톤으로 전환시키는 것은 다양한 산화제, 예컨대 AcOH 중 CrO_3 , 또는 트리에틸아민을 갖는 옥살릴 클로라이드, 피리디늄 디크로메이트 또는 피리디늄 클로로크로메이트를 이용(Swern 산화)하여 달성될 수 있다. 케톤을 로어슨 시약(2,4-비스(4-메톡시페닐)-1, 3, 2, 4-디티아디포스페탄-2, 4-디술파이드; Aldrich에서 시판됨)으로 처리하여 티오케톤(=S)을 제조한다. 티오아세탈, $-\text{C(SR}^{\text{B}}\text{)(SR}^{\text{B}}\text{)}$ -는 산 촉매 조건(예컨대, HCl)하에 케톤($-\text{C(O)-}$)을 $\text{R}^8\text{-SH}$ 티올로 처리하여 제조한다. 포스포노에스테르, $\text{RO-P(OR}^{\text{PR}}\text{)(O)-}$ 는 히드록시 포스포노에스테르를 얻기 위해 KF의 존재하에 인산 디에스테르를 케톤에 첨가시켜 제조한다. 임의로 탈수 및 수소 첨가의 차례로 히드록시기를 제거할 수 있다.

히드록실기의 치환은 수많은 작용기를 생성하는데 이용된다. 예를 들어, 티올, $-\text{SH}$ 는 알코올을 전치에 의해 PBr_3 를 이용하여 브롬으로 전환시킴으로써 알코올로부터 제조된다. 티오우레아와 함께 브롬을 처리하고 이어서 NaOH 로 처리하면 티올을 얻는다. 티오에테르, $\text{R}^8\text{-S}$ 는 NaOH 및 요구되는 헬라이드, 예컨대 알킬 헬라이드를 이용하여 처리함으로써 티올로부터 제조한다. 선택적으로 토실레이트 또는 메실레이트와 같은 알코올 유도체는 티오에테르를 생성하기 위해 티올레이트 음이온, $\text{R}^8\text{-S}^-$ 로 대신될 수 있다. 티오에스테르, R-C(O)-S- 는 알코올의 토실레이트(메실레이트)를 티오산의 소듐염으로 처리하여 제조한다.

히드록실기의 치환은 탄소 원자에서 스테로이드에 결합된 에스테르, $\text{R}^8\text{O-C(O)-}$ 와 아미드, $\text{NHR}^8\text{-C(O)-}$ 모두를 생성하는데 이용할 수 있다. 아미드와 아민에서, R^8 은 $-\text{H}$, 보호기 또는 C_{1-50} 유기 부분이다. 이들은 NaCN 으로 대신된 전치 스테로이드 브롬으로부터 합성된다. 시아나이드기는 아미드 또는 산으로 가수분해될 수 있다. 산은 적절한 카르복실 활성제, 예컨대 디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 존재하에 O- 보호된 아미노산과 표준의 펩타이드 커플링 반응에 의해 처리되거나 에스테르화되어 스테로이드 $-\text{C(O)-NH-CHY-C(O)-OR}$ 을 형성하고, Y는 아미노산 또는 C1-C10 유기 부분의 측쇄이고 R은 보호기이다(또는 탈보호시 수소).

아민과 아민의 유도체, 예컨대 스테로이드 탄소 원자에 결합된 $\text{R}^8\text{NH-}$, $\text{R}^8\text{-C(O)NH-}$, $\text{R}^8\text{OC(O)-NH-}$ 또는 $\text{R}^8\text{O-C(O)-CHR}^8\text{-NH-}$ 는 통상적으로 표준 방법에 의해 제조된다. 예를 들어, 아민(NH_2 -스테로이드)은 일반적으로 Hoffmann 재배열(Br_2 , NaOH)을 이용하여 아미드($\text{NH}_2\text{-C(O)-스테로이드}$)로부터 제조하거나 Curtius 재배열(NaN_3)을 이용하여 스테로이드의 산 클로라이드로부터 제조한다. R^8 치환체는 이어서 알킬화에 의해 도입될 수 있다. 스테로이드는 알코올은 표준의 Mitsunobu 조건(PPh_3 , DEAD)하에 출발 물질로서 이용될 수 있으며 $\text{N-(t-부톡시카르보닐)-p-톨루엔술폰아미드}$ 를 이용하여 N-Boc 술폰아미드를 생산한다. 선택적으로 어느 한쪽의 보호기를 제거할 수 있다. 트리플루오로아세트산으로 처리하여 술폰아미드($\text{R}^8\text{-S(O)(O)-NH-스테로이드}$)를 얻는다. 선택적으로 소듐 나프탈레나이드를 탈보호시켜 N-Boc 화합물을 얻는다. 아실 클로라이드($\text{R}^8\text{-C(O)-Cl}$)를 이용하여 아민(NH_2 -스테로이드)을 아미드($\text{R}^8\text{NH-C(O)-스테로이드}$)로 전

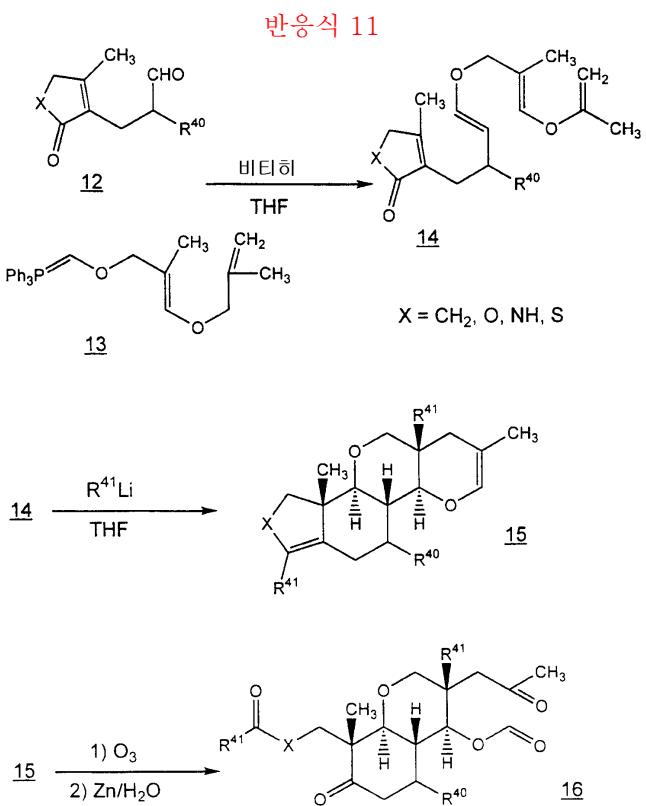
환시킬 수 있다. 에틸 클로로포르메이트를 이용한 처리는 N-카바메이트($R^8O-C(O)-NH$ -스테로이드)를 생성한다. 아민(NH_2 -스테로이드)을 α -브로모에스테르($R^8-C(O)-CHY-NH_2$)로 알킬화하여 아미노산 치환된 스테로이드($R^8-O-C(O)-CHY-NH$ -스테로이드)를 얻을 수 있다.

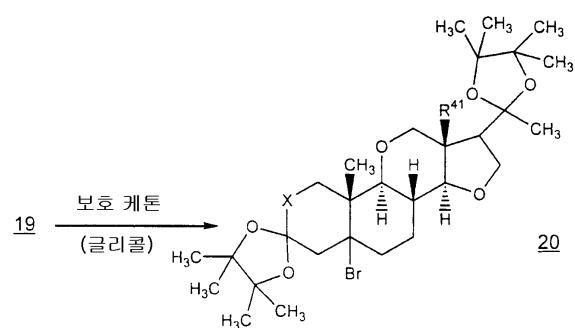
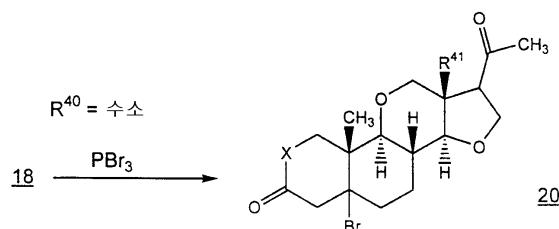
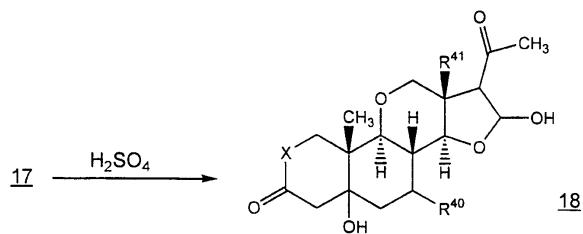
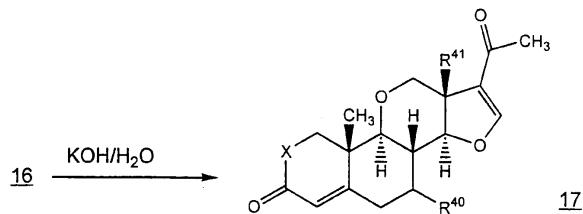
치환과 같은 반응으로 생성 혼합물을 얻을 때, 후속적인 반응을 수행하기에 앞서 임의로 그밖의 생성물 또는 적어도 부분적으로 풍부한(예컨대 약 10배 이상 많고, 일반적으로 약 50-100배 이상 풍부한) 그밖의 생성물로부터 소망하는 중간물을 임의로 분리한다. 스테로이드 탄소 원자에서의 치환은 비교적 입체적으로 방해받지 않는 3-위치에서 일반적으로 가장 큰 효과를 가질 것이고, 대체로 C-17은 C-3 위치보다 다소 덜 이용 가능하다. C-3, C-7, C-17 및 C-16 위치의 상대적인 반응성은, 별개의 작용기를 동일한 스테로이드 분자로 잇달아 도입시킬 때 이를 조절하기 위해 그 반응성을 이용할 수 있게 한다. 또한, 더 많은 반응 위치, C-3 또는 C-17에서 히드록실과 같은 작용기는 차례로 보호되거나 탈보호되어 그밖의 위치, 예컨대 C-7 또는 C-16에 작용기를 도입하도록 한다.

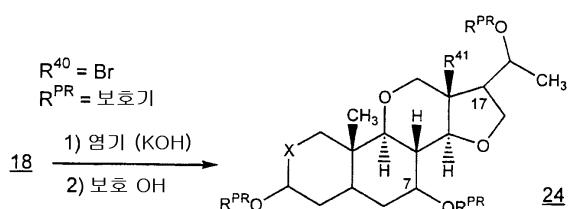
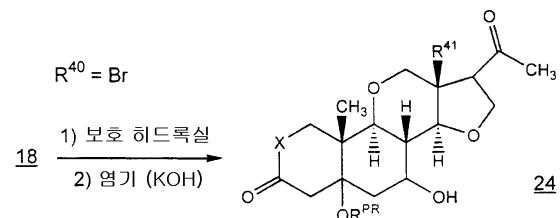
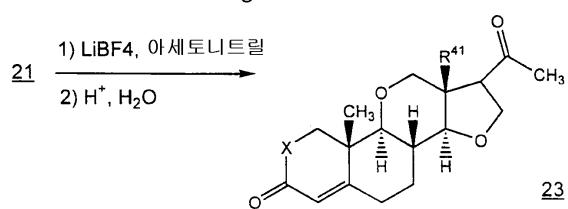
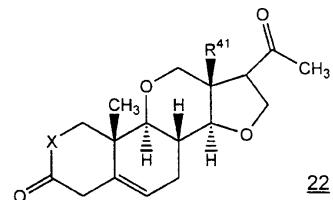
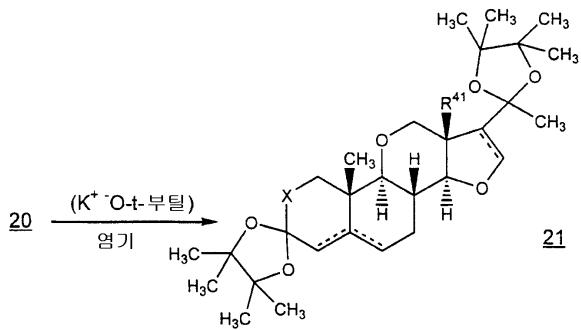
PEG와 같은 폴리머는 상기 기술한대로 본 화합물에 본질적으로 결합된다. 예를 들어, PEG200 또는 PEG300은, 스테로이드 브롬 대신 들어서기 위해 PEG 알콕사이드(PEG-ONa)를 이용한 에테르 결합(PEG-O-스테로이드)에 의해 3, 6, 16, 17 또는 그밖의 위치에서 스테로이드에 결합한다. 선택적으로, PEG-Br을 스테로이드 알콕사이드로 처리할 수 있다. 미국 특허 5681964에 기술한 것과 같은 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 또한 적절한 화학식 1의 화합물을 이용하여 제조할 수 있고 방법은 상기 특허에 기술되어 있다. 예컨대, 미국 특허 5627270의 종래 방법에 따라, 모노사카라이드 또는 폴리사카라이드 그리고 올리고뉴클레오타이드를 스테로이드 히드록실기에 결합한다.

한 가지 이상의 고리 헤톤로원자를 포함하는 화학식 1의 스테로이드 동족체를 다음 방법에 따라 합성한다.

반응식 11. 두개 또는 세개의 고리 헤테로원자를 포함하는 화학식 1의 화합물을 반응식대로 제조한다. 반응식에서, X는 -CH_2- , $\text{-NH}-$, $\text{-O}-$ 또는 $\text{-S}-$; R^{40} 은 -H 또는 -Br ; R^{41} 은 약 12개의 탄소 원자 또는 그 보다 적은 수를 갖는 유기 부분, 통상적으로 C1-C8 임의로 치환된 알킬(예컨대, 메틸, 히드록시메틸, 에틸, 프로필) 또는 1, 2, 3 또는 그 이상의 독립적으로 선택된 치환체(예컨대, -OH , -COOH , $\text{-O}-$) 및 일반적으로 보호되어진 작용기를 포함하는 어떠한 치환체와 함께 단일의 이중 결합(예컨대, 비닐)을 갖는 C2-C8 임의로 치환된 알케닐이다. 산(H^+)에서 $\text{HOC(CH}_3)_2\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 와 같은 글리콜을 이용하여 19로부터 화합물의 20의 제조를 수행한다(B.H. Lipshutz 등, *Synth. Commun.* 12:267, 1982). 거대한 보호기의 사용으로 4-5 위치를 너머 5-6 위치에 이중 결합의 생성을 촉진한다.

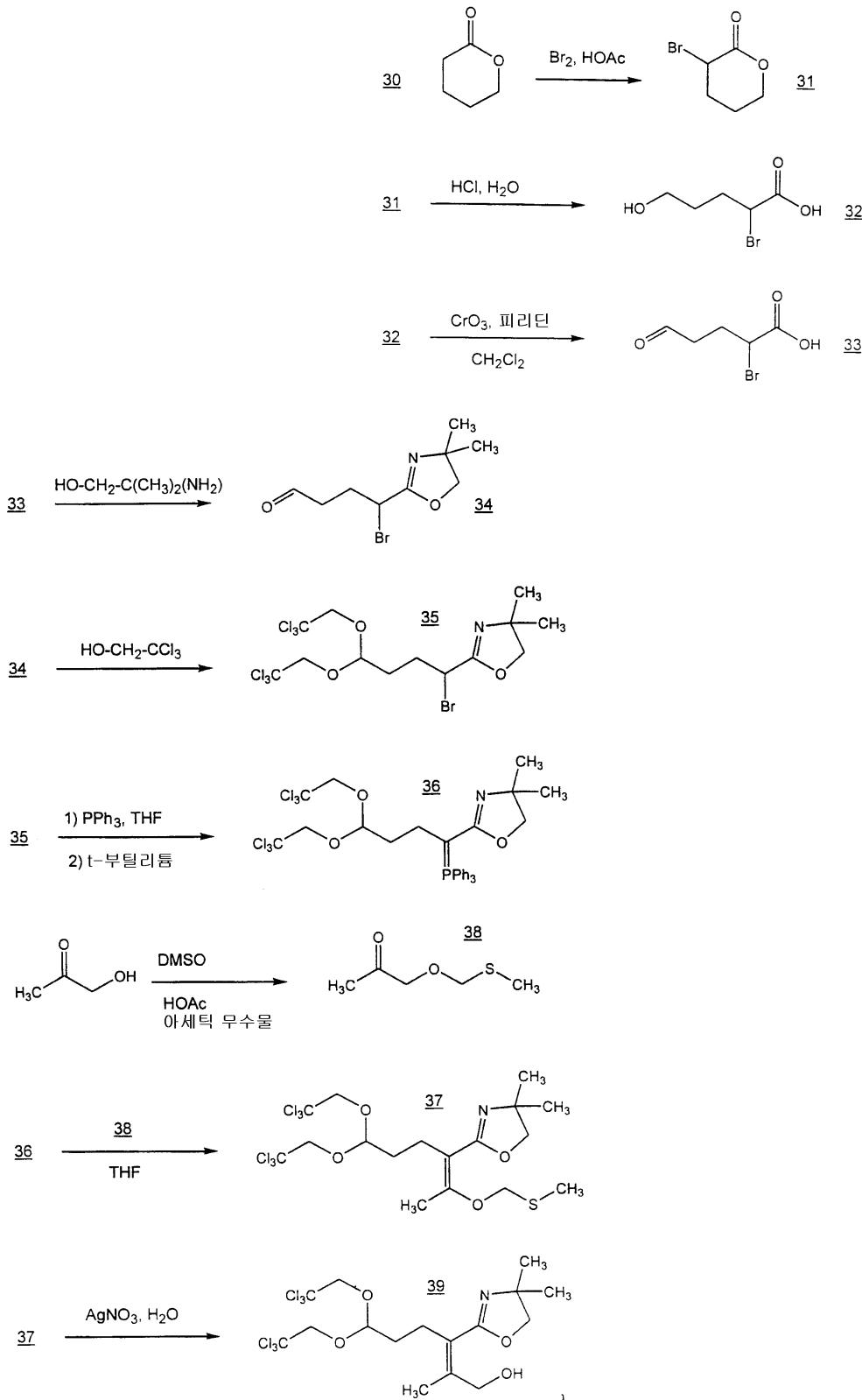


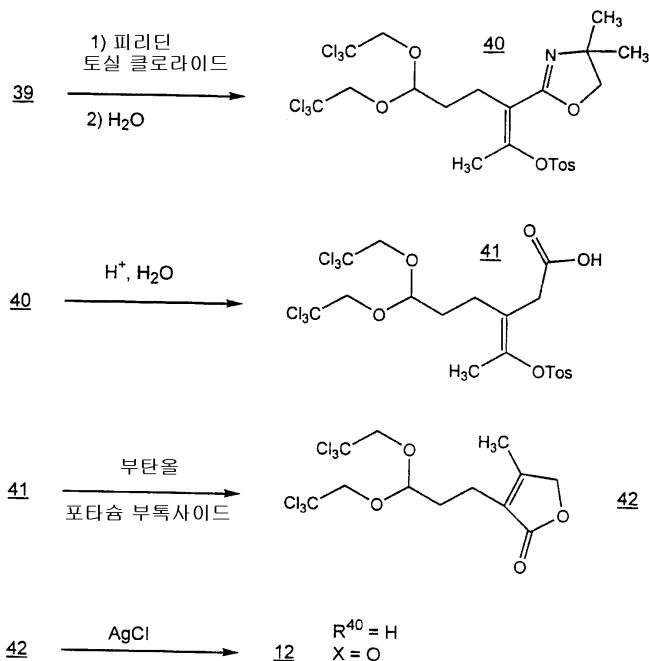




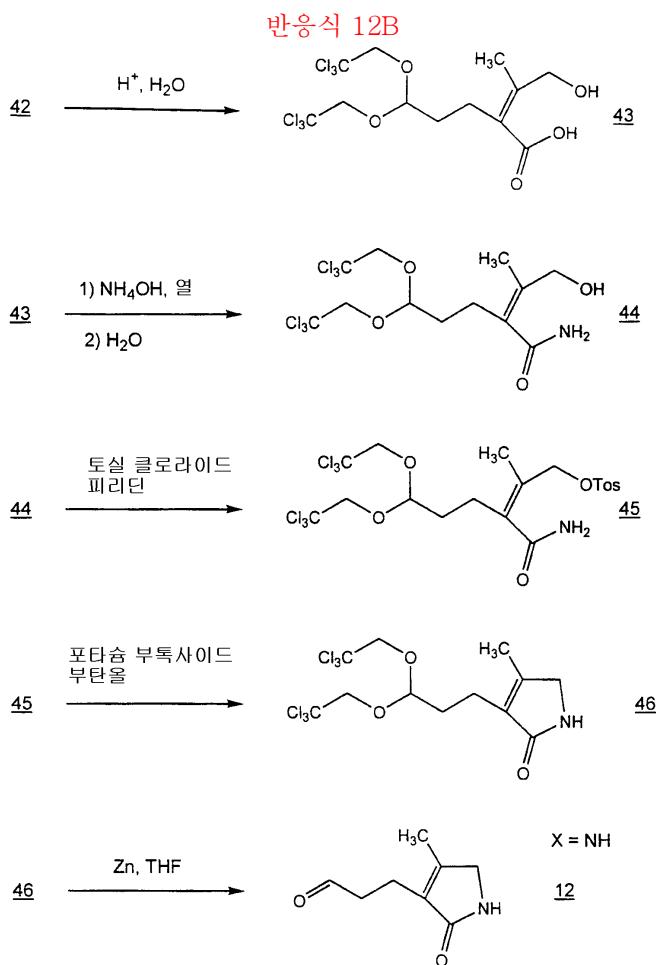
반응식 12A-12D. 구조 12의 화합물을 후술하는 반응식에 따라 생성한다. 대부분의 반응은 기술한대로 본질적으로 수행된다. W.D.Langley, *Org. Syn. I*, 122, 1932(화합물 30); R.Ratcliffe 등, *J. Org. Chem.* 35:4000, 1970(화합물 32); A.I. Meyers 등, *J.Org.Chem.* 39:2787, 1974(화합물 33, 41); J.L.Isidor 등, *J.Org.Chem.* 38:544, 1973(화합물 35); G.Wittig 등, *Chem. Ber.* 87:1318, 1954(화합물 36); P.M.Poer 등, *Tet. Lett.* 3067, 1976(화합물 38); A.Maercker, *Org. React.* 14:270, 1965(화합물 37); E.J.Corey 등, *Tet. Lett.* 3269, 1975(화합물 37); R.S.Tipson, *J.Org.Chem.* 9:235, 1944(화합물 39); G.W.Kabalka, *J.Org.Chem.* 51:2386, 1986; B.B.Carson 등, *Org. Synth.* 1:179, 1941(화합물 43); H.J.Bestman 등, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 693:132, 1966(화합물 39); M.Miyano 등, *J.Org.Chem.* 37:268, 1972(화합물 51); W.H.Glaze 등, *J.Org.Chem.* 33:1987, 1968(화합물 52).

반응식 12A

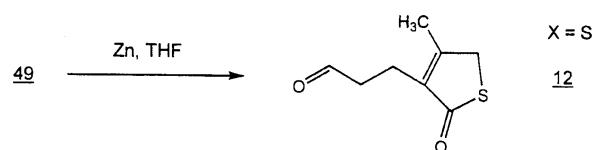
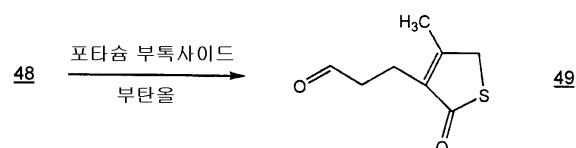
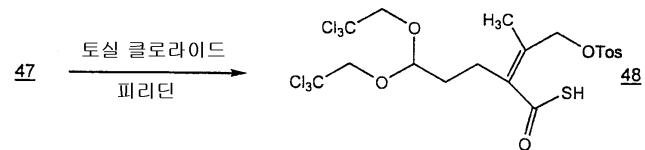
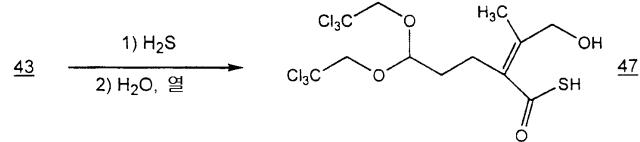




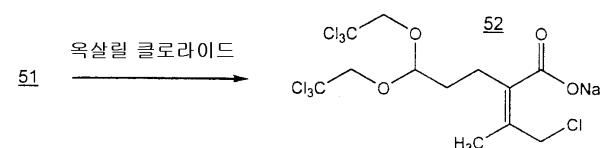
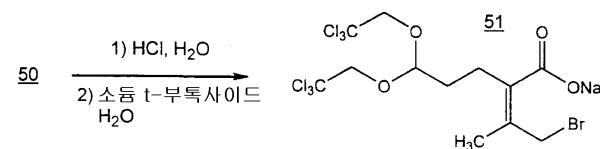
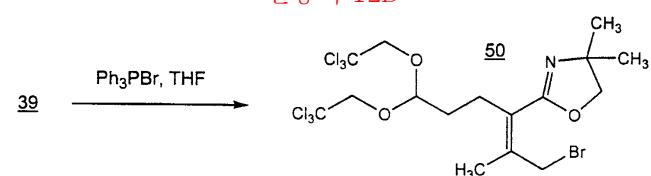
X가 NH, S 및 CH₂인 구조 12의 화합물을 각각 반응식 12B, 12C 및 12D에 표시한대로 제조한다.

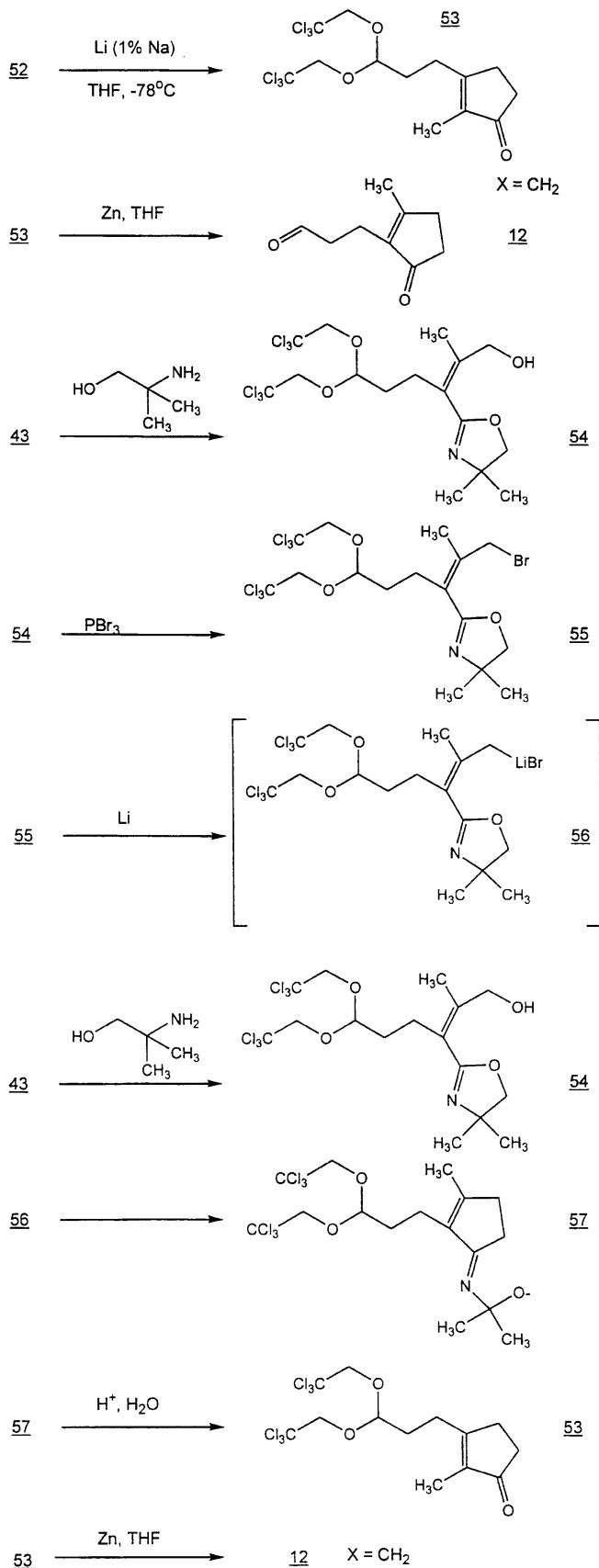


반응식 12C



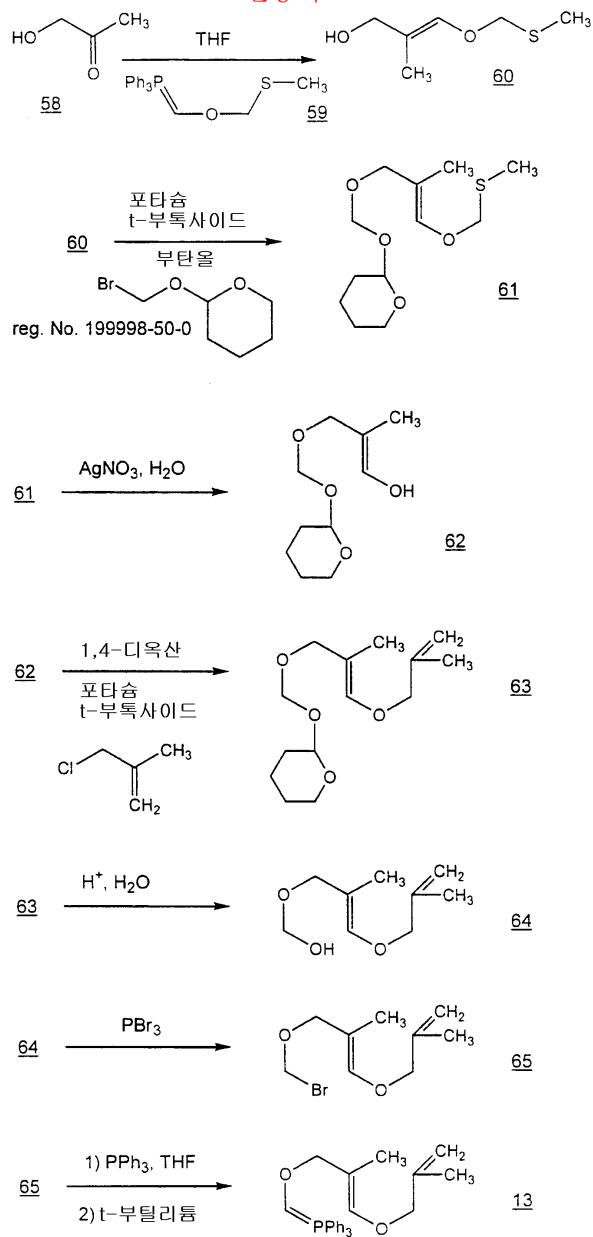
반응식 12D



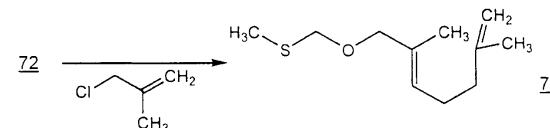
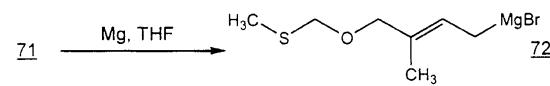
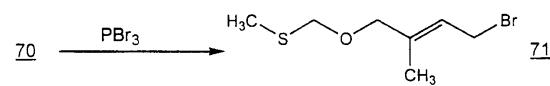
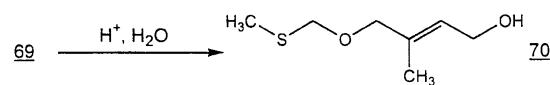
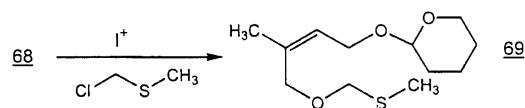
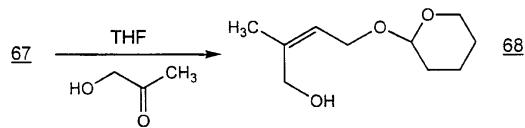
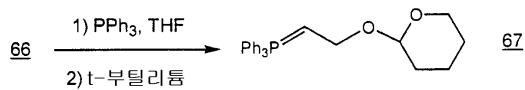
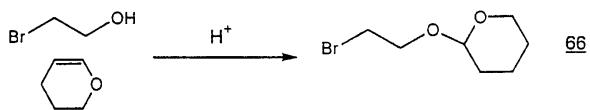


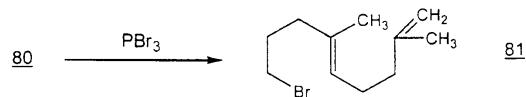
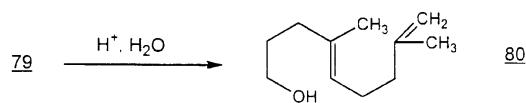
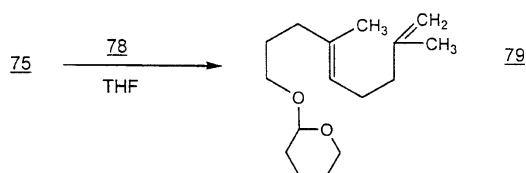
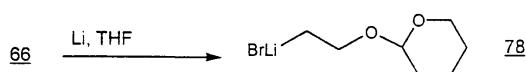
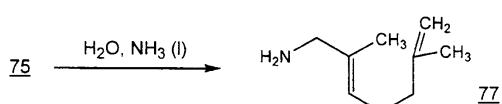
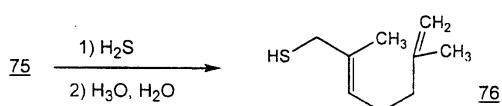
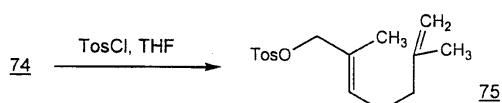
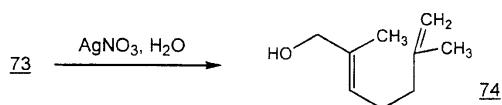
반응식 13. 후술하는 반응식과 반응은 구조 13의 화합물 및, 산소, 탄소, 질소 또는 황을 화학식 1 화합물의 R⁷과 R⁸ 위치에 도입하는데 이용되는 관련 화합물의 제조에 이용된다. 화합물 63의 제조 중 반응체, 3-클로로-2-메틸프로펜(reg. No. 563-47-3)은 시판된다(예컨대, Aldrich, Fluka).

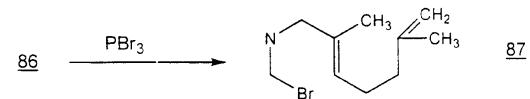
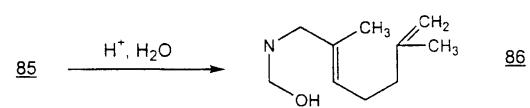
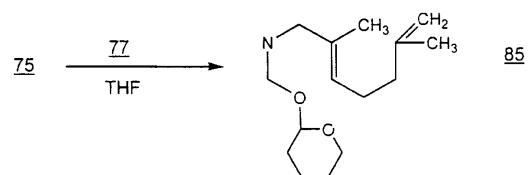
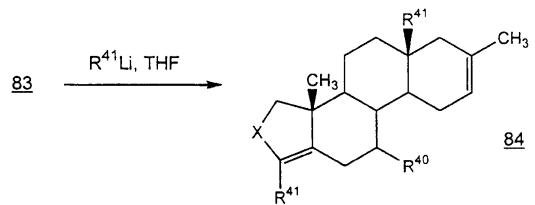
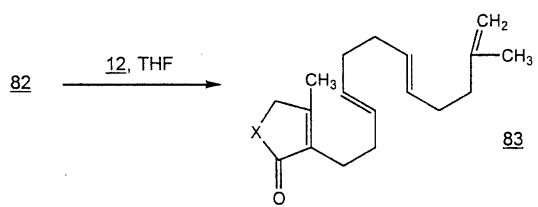
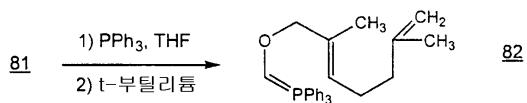
반응식 13

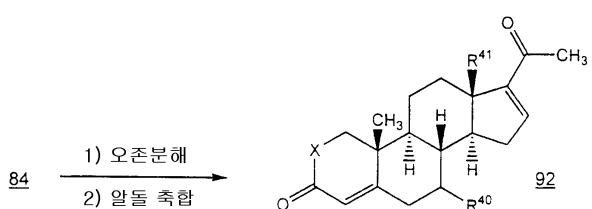
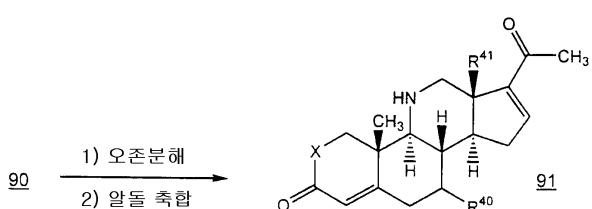
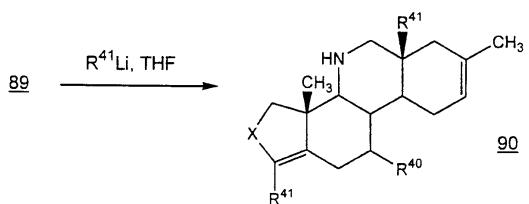
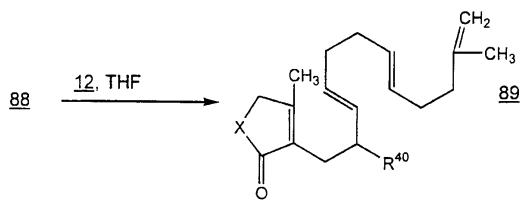
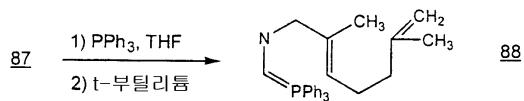


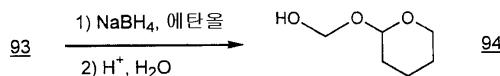
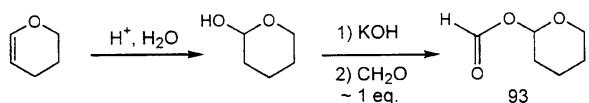
CH₂, S 또는 NH CH₂가 산소를 대신하는 화합물 59와 화합물 59의 동족체는 다음 반응에 따라 제조한다. 화합물 106과 107의 전환에 적절한 조건이 기술되어 있다(T.Hamada 등, *Heterocycles* 12:647, 1979; T.Hamada 등, *J.Am.Chem.Soc.* 108:140, 1986).



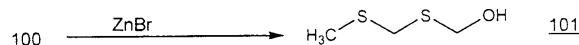
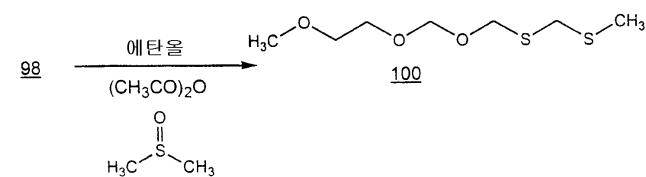
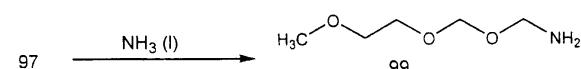
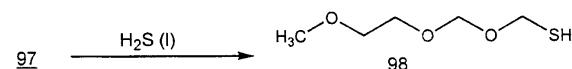
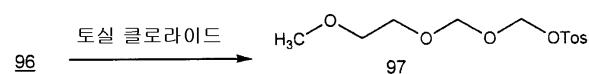
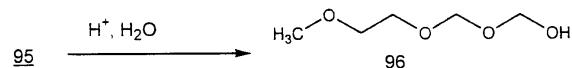
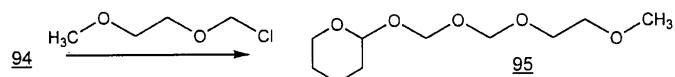


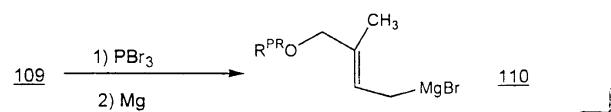
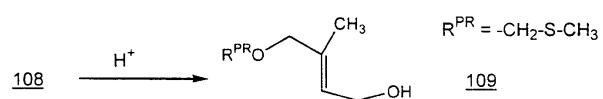
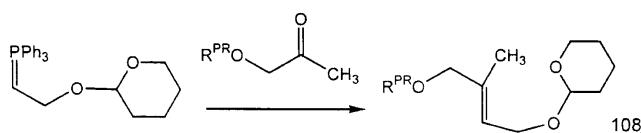
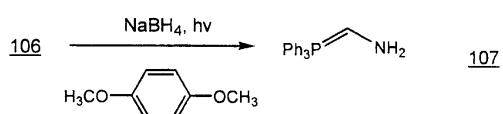
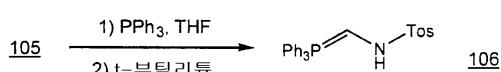
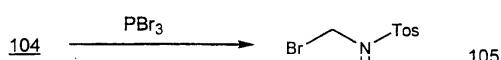
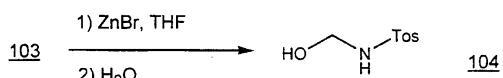
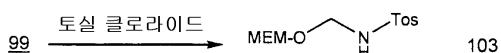
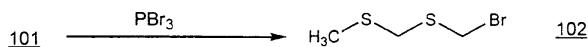


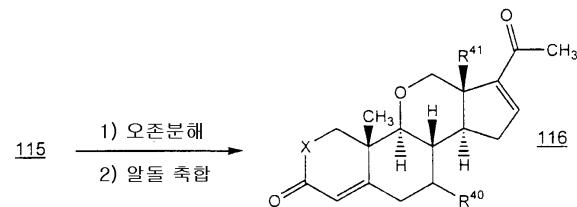
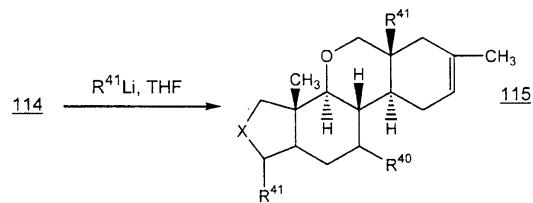
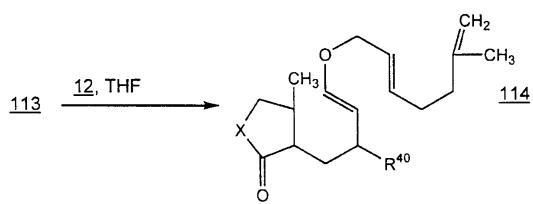
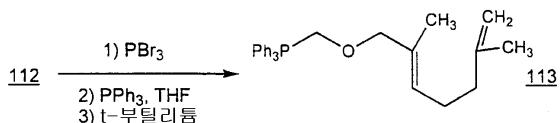
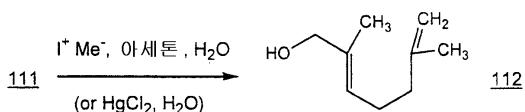
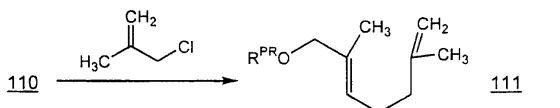


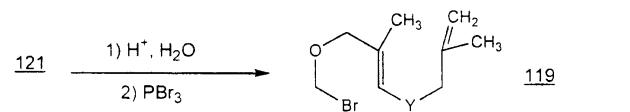
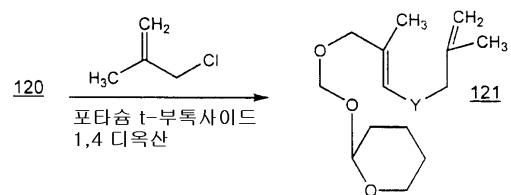
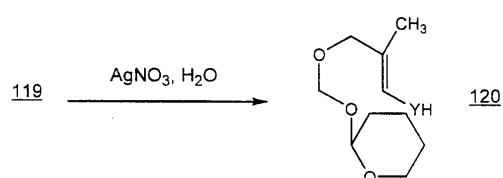
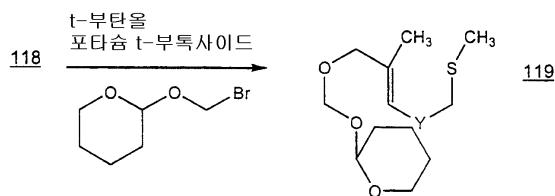
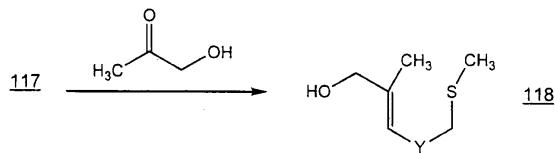
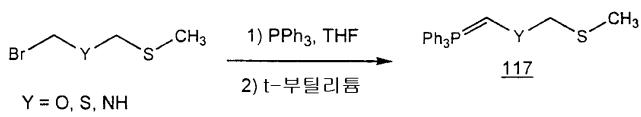


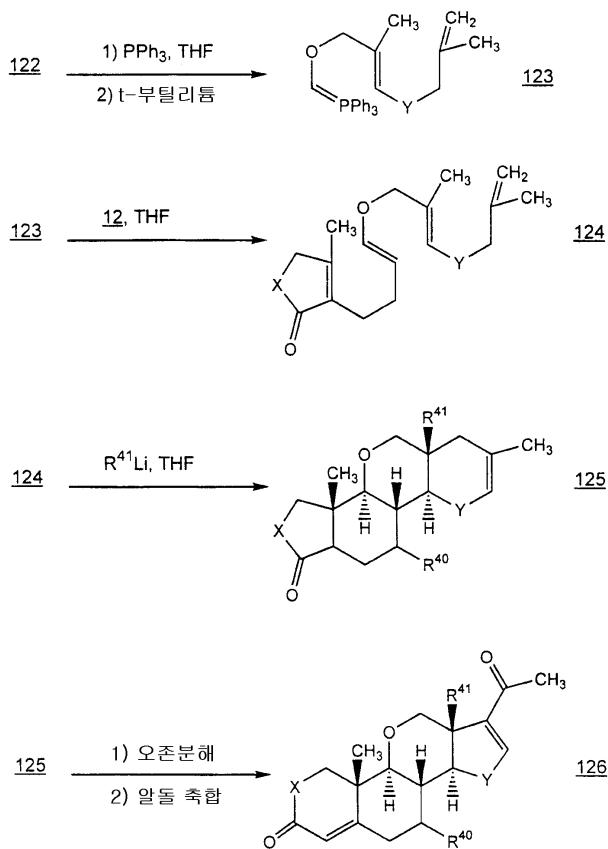
β -메톡시에톡시메틸 클로라이드 (MEM-Cl)



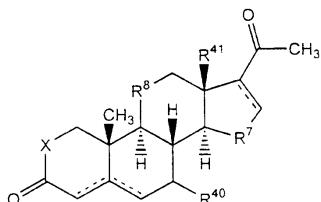






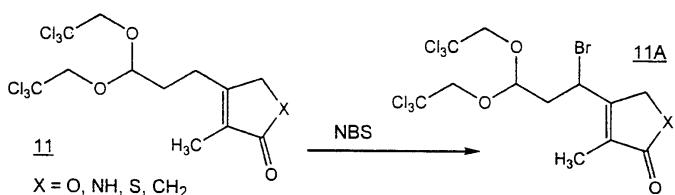


다음 구조($R-C(O)-CH_3$)를 갖는 화합물 중



메틸 케톤($-C(O)-CH_3$) 부분의 다른 작용기로의 전환은 아래와 같이 수행된다. 메틸 케톤은 염기 중, 예컨대 Br_2 또는 I_2 를 이용하여 카르복실 부분을 생성하기 위해 절단되고, 이어서 기술에 따라 본질적으로 산(H_3O^+) 처리되어(S.J.Chakrabarty *Oxidation in Organic Chemistry* Part C.W. Trahnnoisy, editor, Academic Press, NY, 1987, chapter 5; L.J.Smith 등, *Org.Synth.* III 302, 1953) $R-C(O)-OH$ 를 생성한다. 카르복실산은 $LiAlH_4$ 를 이용하여 알코올로 환원된다. 카르복실 산의 브롬으로의 전환은 본질적으로 다음 기술에 따라, 물 중 예컨대 Br_2 를 이용하여 수행된다(J.S.Meck 등, *Org.Synth.* V, 126, 1973; A.Mckillop 등, *J.Org.Chem.* 34:1172. 1969).

N-브로모숙신이미드를 이용하여 구조 11의 화합물을 브롬화하고 스테로이드와, 7-위치에 브롬을 갖는 동족체를 얻는다.



11A 화합물을 탈보호시켜 알데하이드 화합물 12를 얻는다. 반응식 11에 표시한대로, 브롬 원자는 궁극적으로 7-위치에서 발견된다. 염기(예컨대, 수성 KOH)를 이용한 스테로이드 반응에 의해 브롬을 히드록실로 전환시키고, 차례로 히드록실은

종래의 방법에 따라, 예컨대 $C_6H_5-CH_2-Br$ 과 염기(KOH)를 이용하여 보호될 것이다. 알코올은, 설명한 방법, 예컨대 W.H.Hartung 등, *Org.React.* 7:263, 1953; E.J.Rerst 등, *J.Org.Chem.* 29:3725, 1968; A.M.Felix 등, *J.Org.Chem.* 43:4194, 1978; D.A.Evans 등, *J.Am.Chem.Soc.* 101:6789, 1979; 국제 공개 번호 WO 98/02450을 이용하여 본질적으로 보호 및 탈보호된다. 그밖의 위치에서 브롬을 히드록실로 전환시키기 위해 유사한 반응을 이용한다. 그밖의 치환체는 반응식 1-10에서 기술한대로 스테로이드에 결합된다.

7-위치에 작용기를 도입하는 선택적인 경로가 또한 적절하다. 예를 들어, 5-6 위치에 이중 결합을 갖고 7-위치가 치환되지 않은 화학식 1의 화합물은 임의로 보호되고, 예컨대 히드록실기가 아세테이트로 보호되며, 기술(미국 특허 2170124)에 따라 본질적으로 크롬산을 이용한 산화에 의해 7-위치에 케톤이 도입된다. 7에 존재하는 카르보닐(=O)은 온화한 조건, 예컨대 $Al(Oi-Pr)_3$ 을 이용하여 5-6의 이중 결합이 환원되는 것을 피하면서 히드록실로 환원된다. THF 중 $LiBH_4$ 로 환원시키는 것과 같은 강력한 환원 조건의 이용은 7-카르보닐을 히드록실로 전화시키고 5-6 이중 결합 및 분자내에 존재할 수 있는 그밖의 이중 결합을 환원시킨다.

5-6의 이중 결합을 환원시키지 않으면서 16-17 위치에 존재하는 이중 결합의 선택적인 수소 첨가는 H_2 와 Pd를 이용하여 수행된다. 일반적으로, 후속의 산화 또는 환원 반응이 수행되기 이전에 글리콜을 이용하여 케톤(=O)을 보호할 수 있고, 예컨대 이것은 p-톨루엔술온산과 벤젠에서 에틸렌 글리콜과 반응시키는 것이다.

여기서 기술한 화학식 1의 화합물을 포함할 수 있는 다양한 작용기, 예컨대 스테로이드 핵에 결합된 히드록실기 또는 케톤, 또는 치환된 알킬기, 치환된 헤테로고리, 아미노산과 펩타이드는 한가지 이상의 반응성 부분, 예컨대 히드록실, 카르복실, 아미노 또는 티올을 포함할 수 있다. 화학식 1의 화합물을 제조하는데 이용된 중간물은 당해 분야에서 명백하게 보호될 수 있다. 비시클릭과 시클릭 보호기 및 상응하는 절단 반응은 "Protective Groups in Organic Chemistry", Thedora W. Greene(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6)(이후 "Greene")에 기술되어 있고 여기서 상세하게 설명하지 않는다. 본 발명에서, 이들 보호기는 공유 결합 구조 또는 분자내 잔여 부분의 산화/환원 상태를 비가역적으로 변화시키기 않으며 본 발명의 분자로부터 제거가능한 작용기이다. 예를 들어, $-O-$ 또는 $-NH-$ 기에 결합되는 보호기, $-R^{PR}$ 은 분자내 다른 공유 결합에 영향을 미치지 않으며, 각각 $-OH$ 또는 $-NH_2$ 를 형성한다. 때때로, 소망한다면, 한가지 이상의 보호기를 동시에 제거하거나 차례로 제거할 수 있다. 한가지 이상의 보호기를 포함하는 본 발명의 화합물에서, 보호기는 동일하거나 다를 수 있다.

보호된 중간물이 본 발명의 범위내에 있긴 하지만 보호기는 종래의 방법에 의해 제거된다. 보호기의 제거는 포함되어 있는 전환의 경제성과 특성에 따라서 어렵게 또는 수월하게 이루어진다. 일반적으로, 화학식 1 화합물의 합성에서 엑소시클릭 아민 또는 카르복실기를 갖는 보호기를 이용할 것이다. 대부분의 치료 응용에서, 아민기는 탈보호되어야 한다. 보호기는 보통 알킬화 또는 아실화와 같은 반응에서 불안정한 작용기의 공유 변형에 대항하는 보호를 위해 이용된다. 보호기는 대개 가수분해, 배출 또는 아민분해에 의해 제거된다. 따라서, 단순한 작용상의 고려는 본 발명의 화합물상 주어진 위치에서 가역적이거나 비가역적인 보호기의 선택을 지배하는 것으로 충분하다. 적절한 보호기와 그 선택을 위한 기준이 T.W.Greene 와 P.G.M.Wuts, Eds. "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd edition, Wiley Press, at pps. 10-142, 143-174, 175-223, 224-276, 277-308, 309-405 및 406-454에서 기술된다.

작용기가 보호기인지의 결정은 통상적인 방법, 예컨대 Kocienski, Philip J., "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)(이후 "Kocienski"), Section 1.1, page 2와 Greene Chapter 1, pages 1-9에서 설명한대로 이루어진다. 구체적으로, 만약 몰 비율을 기초로 그 보호기의 90%가 탈보호 반응에 의해 제거될 때, 본 발명의 탈보호된 생성 분자 중 다만 50%, 통상적으로 25%, 보다 통상적으로 10%가 보호기의 제거에 의해 야기된 것이 아닌 그 공유 결합 구조 또는 산화/환원 상태로의 변화를 겪는다면, 작용기는 보호기이다. 동일한 종류의 다중 보호기가 분자내에 존재할 때 이 종류의 모든 작용기가 제거될 때의 몰 비율을 측정한다. 별개 종류의 다중 보호기가 분자내에 존재한다면 한 종류에 적절한 탈보호 반응 조건이 또한 존재하는 다른 종류에도 적합한지에 따라서 각 종류의 보호기를 독립적으로 또는 다른 것들과 함께 처리(및 몰 비율을 측정)한다. 본 발명의 한 구체예에서, 통상의 기술에 따라 측정한 몰 비율을 기초로, 그 보호기 중 90%를 통상의 탈보호 반응에 의해 제거할 때, 본 발명의 탈보호된 생성 분자 중 다만 50%, 통상적으로 25%, 보다 통상적으로 10%가 보호기의 제거에 의해 야기된 것이 아닌 그 공유 결합 구조 또는 산화/환원 상태로의 비가역적인 변화를 겪는다면 작용기는 보호기이다. 비가역적인 변화는 본 발명의 탈보호된 분자의 공유 결합 구조 또는 산화/환원 상태를 복구하기 위해 화학적 반응(수성 가수 분해, 산/염기 중화 또는 전통적인 분리, 격리 또는 정제)을 요구한다.

또한 보호기는 그 일반적인 개념 및 사용을 위한 특정 방법과 함께 Kocienski, Philip J.; "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)자세하게 기술되고, 이것은 여기서 완전히 참조로써 관계한다. 구체적으로

Chapter 1, 보호기: 개요 1-20쪽, Chapter 2, 히드록실 보호기, 21-94쪽, Chapter 3, 디올 보호기, 95-117쪽, Chapter 4, 카르복실 보호기, 118-154쪽, Chapter 5, 카르보닐 보호기, 155-184쪽, Chapter 6, 아미노 보호기, 185-243쪽, Chapter 7, 에필로그, 244-252쪽, 및 색인, 253-260쪽이 그 내용의 문맥에서 특정하게 관계한다. 보다 구체적으로, Section 2.3 실릴 에테르, 2.4 알킬 에테르, 2.5 알콕시알킬 에테르(아세탈), 2.6 개관(히드록시와 티올 보호기), 3.2 아세탈, 3.3 실릴렌 유도체, 3.4 1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴 유도체, 3.5 개관(디올 보호기), 4.2 에스테르, 4.3 2,6,7-트리옥사비시클로[2.2.2]옥탄[OBO]와 그밖의 오르쏘 에스테르, 4.4 옥사졸린, 4.5 개관(카르복실 보호기), 5.2 O,O-아세탈, 5.3 S,S-아세탈, 5.4 O,S-아세탈, 5.5 개관(카르보닐 보호기), 6.2 N-아실 유도체, 6.3 N-술포닐 유도체, 6.4 N-술페닐 유도체, 6.5 N-알킬 유도체, 6.6 N-실릴 유도체, 6.7 이민 유도체 및 6.8 개관(아미노 보호기) 각각이 필수적인 작용기의 보호/탈보호를 논의하는데 특정하게 관계한다. 추가로, 내부의 앞쪽 표지와 면하는 페이지상에 나타낸 표 "주된 보호기에 대한 색인", 페이지 xiv의 "약자" 및 페이지 xv의 "시약과 용매" 각각이 여기서 완전하게 관계한다.

통상적인 히드록시 보호기는 Greene의 14-118쪽에 기술되어 있고 에테르(메틸)을 포함한다; 치환된 메틸 에테르(메톡시메틸, 메틸티오메틸, t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아이아콜메틸, t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라히드로파라닐, 3-브로모테트라히드로파라닐, 테트라히드롭티오파라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로파라닐, 4-메톡시테트라히드로티오파라닐, 4-메톡시테트라히드롭티오파라닐 S,S-디옥사이도, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시페리딘-4-일, 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일); 치환된 에틸 에테르(1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질록시에틸, 1-메틸-1-벤질록시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질); 치환된 벤질 에테르(p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-와 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥사이도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, 알파-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페아실록시)페닐디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(아미다졸-1-일메틸)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴, S,S-디옥사이도); 실릴 에테르(트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸테자일실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-p-자일릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, t-부틸메톡시페닐실릴); 에스테르(포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 코로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐-메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, p-폴리-페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레볼리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트); 카르보네이트(메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, S-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸, 메틸 디티오카르보네이트); 보조 절단된 작용기(2-요오드벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카르보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트); 갖가지 에스테르(2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸-부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부타노에이트(티글로에이트), o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, p-폴리-벤조에이트, a-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, N-페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸포스파토이오일, 2,4-디니트로-페닐술페네이트); 및 술포네이트(술페이트, 메탄술포네이트(메실레이트), 벤질술포네이트, 토실레이트(Tos)).

보다 통상적인 히드록시 보호기는 치환된 메틸 에테르, 치환된 벤질 에테르, 실릴 에테르 및, 술폰산 에스테르 등의 에스테르를 포함하고, 보다 통상적으로 트리아릴실릴 에테르, 토실레이트와 아세테이트이다.

통상적인 1,2-와 1,3-디올 보호기는 Greene의 118-142쪽에 기술되어 있으며 시클릭 아세탈과 케탈(메틸렌, 에틸리덴, 1-t-부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, (4-메톡시페닐)에틸리덴, 2,2,2-트리클로로에틸리덴, 아세토니드(이소프로필리덴), 시클로펜틸리덴, 시클로헥실리덴, 시크로헵틸리덴, 벤질리덴, p-메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3,4-디메톡시벤질리덴, 2-니트로벤질리덴); 시클릭 오르쏘 에스테르(메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸리덴, 1-에톡시에틸리덴, 1,2-디메톡시에틸리덴, 알파-메톡시벤질리덴, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, 알파-

(N,N-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사시클로펜틸리덴); 및 실릴 유도체(디-t-부틸실릴렌기, 1,3-(1,1,3,3-테트라이소-프로필디실록사닐리덴) 유도체, 테트라-t-부록시디실록산-1,3-디일리덴 유도체, 시클릭 카르보네이트, 시클릭 보로네이트, 에틸 보로네이트, 폐닐 보로네이트)를 포함한다.

보다 구체적으로 1,2-와 1,3-디올 보호기는 에폭사이드와 아세토나이드를 포함한다.

통상적인 아미노 보호기는 Greene의 315-385쪽에 기술되어 있으며 카바메이트(메틸과 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9(2-술포)플루오로레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하드로티오크산틸)]-메틸, 4-메톡시-펜아실); 치환된 에틸(2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-페닐에틸, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸, 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸, 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'-와 4'-피리딜)에틸, 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸, t-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 시나밀, 4-니트로시나밀, 8-퀴놀릴, N-히드록시피페리디닐, 알킬디티오, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, p-브로모벤질, p-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 4-메틸술피닐벤질, 9-안트릴메틸, 디페닐메틸); 보조 절단된 작용기(2-메틸티오에틸, 2-메틸술포닐에틸, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸, [2-(1,3-디티아닐)]메틸, 4-메틸티오페닐, 2,4-디메틸티오페닐, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1,1-디메틸-2-시아노에틸, m-코로-p-아실록시벤질, p-(디히드록시보렐)벤질, 5-벤즈이속사졸릴메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸); 광분해성 절단 가능한 작용기(m-니트로페닐, 3,5-디메톡시벤질, o-니트로벤질, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질, 폐닐(o-니트로페닐)메틸); 우레아-종류 유도체(페노티아지닐-(10)-카르보닐 유도체, N'-p-톨루엔술포닐아미노카르보닐, N'-페닐아미노티오카르보닐); 갖가지 카바메이트(t-아밀, S-벤질 티오카바메이트, p-시아노벤질, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, p-디실록시벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카르보닐비닐, o-(N,N-디메틸-카르복스아미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필, 1,1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-푸라닐메틸, 2-요오드에틸, 이소보르닐, 이소부틸, 이소니코티닐, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질, 1-메틸시클로부틸, 1-메틸시클로헥실, 1-메틸-1-시클로프로필메틸, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸, 폐닐, p-(페닐아조)-벤질, 2,4,6-트리-t-부틸페닐, 4-(트리메틸암모늄)벤질, 2,4,6-트리메틸벤질); 아미드(N-포르밀, N-아세틸, N-코로아세틸, N-트리코로아세틸, N-트리플루오로아세틸, N-페닐아세틸, N-3-페닐프로페오닐, N-페콜리노일, N-3-피리딜카르복스아미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-벤조일, N-p-페닐벤조일); 보조 절단된 아미드(N-o-니트로페닐아세틸, N-o-니트로페녹시아세틸, N-아세토아세틸, (N'-디티오벤질록시카르보닐아미노)아세틸, N-3-(p-히드록시페닐)프로피오닐, N-3-(o-니트로페닐)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로피오닐, N-4-클로로부티릴, N-3-메틸-3-니트로부티릴, N-o-니트로시나모일, N-아세틸메티오닌 유도체, N-o-니트로벤조일, N-o-(벤조일록시메틸)벤조일, 4,5-디페닐-3-o 고사졸린-2-원); 시클릭 이미드 유도체(N-프탈이미드, N-디티아숙시노일, N-2,3-디페닐말레오일, N-2,5-디메틸파롤릴, N-1,1,4,4-테트라메틸-디실릴아자시클로펜탄 부가물, 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로-헥산-2-원, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-원, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리도닐); N-알킬과 N-아릴 아민(N-메틸, N-알릴, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸, N-3-아세톡시프로필, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 사차 암모늄염, N-벤질, N-디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수베릴, N-트리페닐메틸, N-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, N-9-페닐플루오레닐, N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, N-페로세닐메틸, N-2-피콜릴아민 N'-옥사이드); 이민 유도체(N-1,1-디메틸티오메틸렌, N-벤질리덴, N-p-메톡시베닐리덴, N-디페닐메틸렌, N-[2-(2-피리딜)메시틸]메틸렌, N,(N',N'-디메틸아미노메틸렌, N,N'-이소프로필리덴, N-p-니트로벤질리덴, N-살리실리덴, N-5-클로로살리실리덴, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌, N-시클로헥실리덴); 에나민 유도체(N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)); N-금속 유도체(N-보란 유도체, N-디페닐보리늄 액시드 유도체, N-[페닐(펜타카르보닐크로뮴- 또는 -텅스텐)]카르베닐, N-구리 또는 N-아연 퀄레이트); N-N 유도체(N-니트로, N-니트로소, N-옥사이드); N-P 유도체(N-디페닐포스파닐, N-디메틸티오포스파닐, N-디페닐티오포스파닐, N-디알킬포스포릴, N-디벤질 포스포릴, N-디페닐 포스포릴); N-Si 유도체; N-S 유도체; N-술페닐 유도체(N-벤젠술페닐, N-o-니트로벤젠술페닐, N-2,4-디니트로벤젠술페닐, N-펜타클로로벤젠술페닐, N-2-니트로-4-메톡시벤젠술페닐, N-트리페닐메틸술페닐, N-3-니트로피리딘술페닐); 및 N-술포닐 유도체(N-p-톨루엔술포닐, N-벤젠술포닐, N-2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술포닐, N-2,4,6-트리메톡시벤젠술포닐, N-2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술포닐, N-펜타메틸벤젠술포닐, N-2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술포닐, N-4-메톡시벤젠술포닐, N-2,4,6-트리메틸벤젠술포닐, N-2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술포닐, N-2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-5-술포닐, N-메탄술포닐, N-베타-트리메틸실리에탄술포닐, N-9-안트라센술포닐, N-4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술포닐, N-벤질술포닐, N-트리플루오로메틸술포닐, N-펜아실술포닐)을 포함한다.

보다 통상적으로, 아미노 보호기는 카바메이트와 아미드를 포함하고, 보다 구체적으로 N-아세틸기를 포함한다.

생물학상 절단 가능한 작용기는 통상적으로 전구 약물을 포함한다. 이러한 수많은 작용기가 "Design of Prodrugs", Hans Bundgaard(Elsevier, N.Y., 1985, ISBN 0-444-80675-X)(Bundgaard)에 기술되어 있고 여기서는 상세하게 설명하지 않을 것이다. 구체적으로 Bundgaard의 1-92쪽은 전구 약물과 수많은 종류의 작용기에 대한 그 생물학상 절단을 기술한다. 카르복실과 히드록실기에 대한 전구 약물은 Bundgaard의 3-10쪽에, 아미드, 이미드 및 그밖의 NH-산성 화합물에 대한 것은 10-27쪽에, 아민은 27-43쪽에, 그리고 시클릭 전구 약물은 62-70쪽에서 상술하고 있다. 이를 부분은 임의로 한개, 두개 또는 그 이상의 R^1-R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 에서 스테로이드에 결합한다.

대사 산물. 여기서 기술한 본 발명의 생체내 대사 산물은, 이러한 생성물이 종래 분야에 비해 신규하고 연기가 용이하지 않은 한도라면, 본 발명의 범위내에 있다. 이러한 생성물은 효소적 또는 화학적 처리에 기인한, 투여된 화학식 1 화합물의, 예를 들어 산화, 환원, 가수 분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 야기된다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대상물, 예컨대 인간, 설치류 또는 영장류에, 그 대사 생성물을 산출하기에 충분한 시간 동안 접촉시키는 것으로 이루어지는 공정에 의해 생성된 신규하고 명백하지 않은 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 통상적으로, 방사성 동위 원소 표지된(예컨대 ^{14}C , ^3H , ^{131}I , ^{32}P , ^{35}S 또는 ^{99}Tc) 본 발명의 화합물을 제조하고, 이것을 동물, 예컨대 래트, 생쥐, 기니 돼지, 영장류 또는 인간에게 검출가능한 분량(예컨대 약 0.5mg/kg 이상)으로 투여하며, 대사가 일어날 수 있는 충분한 시간을 주고(통상적으로 약 30초 내지 30시간) 소변, 혈액 또는 그밖의 생리적 샘플로부터 그 전환 생성물을 분리함으로써 동정된다. 이들 생성물은 표지되었기 때문에 용이하게 확인된다(그밖의 것은 대사 중 잔존하는 에피토프와 결합가능한 항체를 사용함으로써 분리한다). 대사 산물의 구조는 통상적인 양식, 예컨대 MS, HPLC 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로 대사 산물의 분석은 당업자에게 잘-알려져 있는 관례적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 이루어진다. 전환 생성물은, 그들이 생체내에서 다른 상태로 발견되지 않는 한, 비록 그들이 고유의 치료적 활성을 갖지 않을지라도 본 화합물의 치료적 복용을 위한 진단상 분석에서 유용하다.

배합물과 배합물을 제조하기 위한 조성물. 활성 성분(들)만을 투여할 수 있는 한편, 이들이 약리적 배합물로서 존재하는 것이 일반적이다. 수의용과 인체용 모두의 본 발명의 배합물은 한가지 이상의 활성 성분, 즉 화학식 1의 화합물과 함께 한가지 이상의 허용 가능한 그 부형제 및 임의로 그밖의 치료 성분을 함유한다.

본 발명의 또다른 양상은 한가지 이상의 약리적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물(들)(또한 "활성 성분(들)"으로서 언급됨)이 치료되는 질병에 적절한 어떠한 경로로 투여된다. 비-수성 액체 배합물과 그밖의 화학식 1 화합물의 배합물을 위한 적절한 경로는 경구, 직장, 코, 국소(구강과 설하 포함), 질 및 비경구(폐하, 근육내, 정맥내, 진피내, 경막내 및 경막외)를 포함한다. 일반적으로, 비-수성 액체는 배합물을 비경구 경로에 의해 운반된다. 본 발명의 간헐적인 투여법과 같은 그밖의 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)은 비-수성 액체 배합물, 경구, 국소, 비경구의 배합물인 건조 고체 배합물, 또는 비경구, 경구 또는 국소적으로 이용되는 수성 액체 배합물로서 존재할 수 있다. 바람직한 경로는, 예를 들어, 대상물의 병리적 상태 또는 체중, 또는 화학식 1의 화합물 또는 상황에 적절한 그밖의 치료를 수행한 경우 치료에 대한 대상물의 반응에 따라 다양할 수 있다.

본 배합물은 앞서 언급한 투여 경로에 적절한 것들이다. 배합물은 편리하게 단위 투여 형태로 존재할 수 있고 제약 분야에 잘 알려진 어떠한 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술, 부형제 및 배합물은 일반적으로, 예컨대 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA 1985, 17th edition, Nema 등, *PDA J.Pharm. Sci. Tech*, 1997 51:166-171에서 찾아볼 수 있다. 본 발명의 배합물을 제조하는 방법은 활성 성분(들)을 부형제(들)과 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 본 배합물은 활성 성분을, 액상 부형제 또는 미세하게 분배된 고체 부형제 또는 두가지 모두와 균일하고 정교하게 결합시킨 다음 적절하다면 생성물을 주형시킴으로써 제조된다.

경구용으로 적절한 본 발명의 배합물은 예정된 양의 활성 성분을 포함하는 각 캡슐, 교감 또는 타블렛과 같은 분리된 유닛; 분말 또는 과립; 수성액 또는 비수성액 중 용액 또는 혼탁액; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀젼 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀젼으로서 제조된다. 또한 활성 성분(들)은 환약, 연약 또는 연고로서 존재할 수 있다.

타블렛은 임의로 한가지 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 주형에 의해 제조한다. 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합시킨, 분말 또는 과립과 같이 유동성이 없는 형태에 있는 활성 성분(들)을 적절한 기계에서 압착시킴으로써 압착된 타블렛을 제조할 수 있다. 불활성 액체 희석제로 적신 분말 활성 성분(들)의 혼합물을 적절한 기계에서 주조함으로써 주형된 타블렛을 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 흠이 내어지고, 이것으로부터 활성 성분(들)의 방출을 천천히 하거나 조절하기 위해 임의로 배합된다.

눈 또는 그밖의 외부 조직, 예컨대 입과 피부의 감염에서, 본 배합물은 통상적으로 활성 성분(들)을, 예컨대 0.075 내지 20% w/w(0.1% 내지 20% 범위에서 0.1% w/w씩 증가시키며, 예를 들어 0.6% w/w, 0.7% w/w 등으로 활성 성분(들)을 포함), 종종 0.2 내지 15% w/w 그리고 보다 자주 0.5 내지 10% w/w의 양으로 포함하는 국소적 연고 또는 크림으로서 이용된다. 연고로 배합할 때, 활성 성분들은 파라핀 또는 물과 섞일 수 있는 연고 기재와 함께 이용된다. 선택적으로 활성 성분들은 오일-인-워터 크림 기재와 함께 크림중에 배합될 것이다.

소망한다면, 크림 기재의 수성상은, 예를 들어 30% w/w 이상의 폴리히드릭 알코올, 즉 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 솔비톨, 글리세롤과 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400 포함) 및 그 혼합물과 같이 두개 이상의 히드록실기를 갖는 알코올을 포함할 수 있다. 국소적 배합물은 바람직하게 피부 또는 그밖의 영향을 받는 영역을 통해 활성 성분(들)의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 향상제의 예로는 디메틸 술폴사이드와 관련 동족체가 있다.

본 발명의 에멀젼 중 오일상은 당해 분야에 알려진 부형제로 구성된다. 이 상이 단지 유화제(그렇지 않으면 에멀젼트로서 알려진)만을 포함할 수 있는 한편, 바람직하게 지방 또는 오일, 또는 지방과 오일 모두를 갖는 한가지 이상의 유화제의 혼합물을 포함한다. 친수성 유화제가 친지성 유화제와 함께 포함될 수 있고, 이들은 안정화제로서 작용한다. 몇몇 구체예에서 오일과 지방 모두를 포함한다. 동시에, 안정화제(들)를 갖거나 갖지 않는 유화제(들)는 소위 유화용 왁스로 구성되고, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 배합물 중 유질의 분산상을 형성하는 소위 유화용 연고 기재를 구성한다.

본 배합물에 적절한 에멀젼트와 에멀젼 안정화제는 트윈(Tween)60TM, 스펜(Span)80TM, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노-스테아레이트와 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다.

배합물에 대한 적절한 오일 또는 지방의 선택은 소망하는 화장용 특성을 달성하는데 달려있다. 크림은 일반적으로 기름지지 않고, 얼룩지지 않으며, 투브 또는 그밖의 컨테이너에서 누수되지 않는 적절한 농도의 세척 가능한 생성물이다. 직쇄 또는 분지된 사슬, 모노- 또는 2염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 크로다몰(Crodamol) CAP로서 알려진 분지된 사슬 에스테르의 혼합물을 이용할 수 있다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 혼합하여 이용할 수 있다. 선택적으로, 백색의 경질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 그밖의 미네랄 오일과 같은 고용해점의 지질이 사용된다.

또한 눈에 국소 적용하기 적절한 배합물은 눈물(eye drop)이고, 이 때 활성 성분(들)이 적절한 부형제(들)중에, 특히 약 pH 6-8의 중성에 가까운 pH 수치에서 한가지 이상의 전하를 포함하는 활성 성분(들)용 수성 용매중에 용해되거나 혼탁된다. 활성 성분(들)은 약 0.5-20% w/w, 통상적으로 약 1-10% w/w, 종종 약 2-5% w/w의 농도로 이러한 배합물중에 존재한다.

입에 국소 적용하기 적절한 배합물은 풍미가 있는 기재, 일반적으로 수크로스와 아카시아 또는 트라가칸트에서 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린과 같은 불활성 기재, 또는 수크로스와 아카시아에서 활성 성분(들)을 포함하는 타블렛; 및 적절한 액체 부형제(들)에서 활성 성분을 포함하는 마우스워시를 포함한다.

직장 투여용 배합물은 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 기재와 함께 좌약으로서 존재할 수 있다.

폐내 또는 비전(nasal) 투여용으로 적절한 배합물은, 예를 들어 0.01 내지 500 마이크론 범위의 입자 크기를 갖고(0.01 내지 500 마이크론 범위에서 0.1 마이크론 또는, 예컨대, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 30, 35, 50, 75, 100 마이크론 등으로 다르게 증가하는 평균 입자 크기 포함), 폐포낭에 도달하기 위해 코를 통과하는 빠른 흡입 또는 입을 통과하는 흡입에 의해 투여된다. 적절하게 미분된 배합물은 활성 성분(들)의 수성 또는 유질 용액, 또는 혼탁액을 포함한다. 에어로졸, 건조 분말 또는 정제용으로 적절한 배합물은 종래의 방법에 따라 제조할 수 있고, 바이러스 또는 여기서 기술한 그밖의 감염을 치료 또는 예방하기 위해 지금까지 이용되어온 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 인도 가능하다. 이러한 배합물은, 예컨대 경구, 비경구(i.v., i.m., s.c.), 국소 또는 구강의 경로에 의해 투여할 수 있다.

질 투여용으로 적절한 배합물은 활성 성분(들)에 추가하여 당해 분야에서 적절하다고 알려진 부형제를 포함하는 페서리, 텁폰, 크림, 젤, 연고, 거품 또는 분무 배합물로서 존재한다.

비경구 투여용으로 적절한 배합물은, 항산화제, 완충액, 세균 발육 저지제 및, 배합물이 의도된 수용체의 혈액과 등장액이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성과 비-수성의 무균 주사액과, 혼탁제와 농축제를 포함하는 수성과 비-수성의 무균 혼탁액을 포함한다.

배합물은 단위 복용 또는 다중 복용 컨테이너, 예를 들어 밀봉된 앰플과 바이알에 존재할 수 있고, 사용 직전에 단지 무균의 액체 부형제, 예를 들어 주입을 위한 물만을 첨가시키면서 냉동 건조(동결건조) 조건하에 저장된다. 당장의 주사액과 혼탁액은 이전에 기술한 종류의 무균 분말, 과립 및 타블렛로부터 제조된다. 단위 투여 배합물이란 여기서 인용한대로 활성 성분(들)의 일당 복용량 또는 일당 보조-복용량, 또는 그 적절한 분획을 포함하는 것들이다.

상기에 구체적으로 언급한 성분에 추가로, 본 발명의 배합물은 그밖의 약제 또는 대상이 되는 배합물의 종류에 따라 당해 분야에서 통상적으로 갖는 부형제를 함유할 수 있고, 예를 들어 경구 투여용으로 적절한 것은 풍미제이다.

본 발명은 추가로 상기 정의한 한가지 이상의 활성 성분과 함께 그 수의용 부형제(들)을 포함하는 수의용 조성물을 제공한다. 수의용 부형제는 조성물을 투여하기에 유용한 물질이고, 수의 분야에서 허용 가능하거나 그렇지 않으면 불활성이고 활성 성분(들)과 함께 이용 가능한 고체, 액체 또는 가스상태의 물질이다. 이들 수의용 조성물은 경구, 비경구 또는 소망하는 그밖의 경로에 따라 투여될 수 있다.

본 발명의 배합물은 보다 덜 갖은 투여를 가능하게 하거나 주어진 활성 성분(들)의 약물 동력학 또는 독성의 프로파일을 개선하기 위해 활성 성분(들)의 방출이 조절되고 통제되도록 활성 성분(들)("방출이 조절된 배합물")을 포함하는, 방출이 조절된 약리적 배합물을 제공한다.

활성 성분(들)의 유효량은 치료되는 질병의 특성, 독성, 본 화합물(들)이 예방을(보다 낮은 분량) 위해 이용되는가 또는 활동적인 감염 또는 질병에 대항하는 것인가, 운반 방법 및 약리적 배합물 중 한가지 이상의 특성에 의존하고, 관례에 따른 단계적인 분량 연구를 통해 임상학자가 결정한다. 이것은 일당 약 0.05 내지 약 30mg/체중kg 으로 예상할 수 있다. 예를 들어, 국소적 운반에서 약 70kg의 체중을 갖는 성인을 기준으로 한 일당 복용량은 약 1mg 내지 약 500mg, 일반적으로 약 5mg 내지 약 40mg 범위이고, 단일 또는 다중의 복용 또는 투여 부위를 형성할 것이다.

구체예는 화학식 1의 화합물(들), 예컨대 BrEA 또는 에스테르, 카바메이트, 카르보네이트, 아미노산 또는 그 펩타이드를 함유하는 리포솜 또는 지질 복합체로 구성된 배합물을 제공한다. 이러한 배합물은 종래의 방법, 예컨대 미국 특허 4427649, 5043165, 5714163, 5744158, 5783211, 5795589, 5795987, 5798348, 5811118, 5820848, 5834016 및 5882678에 따라 제조된다. 리포솜은 임의로 부가적인 치료제(들), 예컨대 암포테리신 B, 시스-플라틴, 아드리아마이신, 프로테아제 저해제, 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오파이드 동족체, 예컨대 여기서 언급한 중 한가지를 포함한다. 리포솜을 포함하는 배합물은 어떠한 표준의 경로, 예컨대 경구, 에어로졸 또는 비경구(예컨대, s.c., i.v. 또는 i.m.)적으로 대상물에 운반될 수 있다.

치료 적용. 화학식 1의 화합물, 또는 생체내 가수 분해 또는 대사에 의해 이들 화합물로부터 생성된 생리적 활성 물질은 수많은 임상적이고 비-임상적인 응용을 갖는다. 본 화합물은 일반적으로 Th1 면역 반응을 향상시키고 Th2 면역 반응을 감소시키는데 유용하다. 여기서 이용한대로, Th1 또는 Th2 면역 반응이란 쥐의 시스템에서 관찰되는 것이 아니라 Th1과 Th2란 용어가 유래된 포유류, 따라서 인간에서 일반적으로 관찰되는 그러한 반응을 의미한다. Th1 세포는 우선적으로 케모킨 수용체 CXCR3과 CCR5을 표시하는 한편, Th2 세포는 우선적으로 CCR4 분자와 보다 적은 양의 CCR3 분자를 표시한다.

본 발명의 양상은 소망하는 면역 세포 아집단, 예컨대 CD4⁺ T 세포, NK 세포 또는 수지상 세포의 상대적인 비율을 높이거나, 면역 세포 아집단 중 한가지 이상의 기능을 조절하기 위해 한가지 이상의 화학식 1 화합물의 유효량과 약리적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 통상의 면역 조절은 Th1 면역 반응을 높이거나 Th2 면역 반응을 감소시키는 유전자(들)의 발현 조절에 초점을 맞춘다. 작용시킨 화학식 1 화합물의 기능은 CD 분자를 발현시키거나, 예컨대 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T 세포와 같은 세포 아집단의 비율 또는 대상물의 혈액 또는 조직에서 그 상대적인 수를 변경시키는 것이다. CD 분자는 다양한 면역 세포 아집단의 작용에 참여하고 생체내 면역 작용을 위한 마커로서 유용하다. 몇몇 양상에서, 화학식 1의 화합물은 일반적으로 CD4, CD6, CD8, CD25, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD43, CD45RA, CD45RO, CD62L, CD69, CD71, CD90 또는 HLA-DR 분자의 조합을 발현시키는 세포의 발현을 바꾸거나(증가 또는 감소) 세포수

를 변화시키는 면역 세포를 활성화한다. 종종, 이들 분자를 발현시키는 세포, 예컨대 CD25, CD16 또는 CD69의 수가 증가된다. 통상적으로 이러한 증가는 이들 분자 중 한가지 이상을 발현시키는 순환 백혈구의 증가된 비율로서 측정한다. 몇몇 경우, 세포당 이러한 분자의 수는 탐지할 수 있을 정도로 변경된다.

대상물에 화학식 1의 화합물을 투여한 이후 한가지 이상의 부착 분자, CD2, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD29, CD31, CD44, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD54, CD58, CD103 또는 CD104의 발현이 또한 탐지 가능한 영향을 받는다. 종종, 이들 분자를 발현시키는 세포, 예컨대 CD5 또는 CD56의 수가 증가한다. 부착 분자는, 예컨대 클래스 1 MHC 분자에 결합하고 세포간 신호를 도입하며 내피와 결합된 세포의 매트릭스 또는 그밖의 세포에 결합하는 것과 같은 면역 반응의 다양한 양상에서 가능하다. 또한 화학식 1의 화합물을 대상물에 투여하는 것은 특정한 면역 세포 아집단, 예컨대 NK 세포(예컨대, CD8⁻, CD56⁺ 또는 CD8⁺, CD56⁺) 또는 림포카인 활성화된 살세포 (LAK)의 수에 영향을 미친다. 순환 NK 또는 LAK 세포의 증가가 통상적으로 관찰되고, 이것은 한가지 이상의 CD16, CD38, CD56, CD57 또는 CD94을 발현시키는 세포수의 증가를 반영한다. 또한 한가지 이상의 CD11c, CD80, CD83, CD106 또는 CD123을 발현시키는 세포의 증가가 표시하듯이, 순환 수지상 세포 전구체의 수가 증가되는 것이 관찰된다. 이들 분자 중 한가지 이상을 발현시키는 순환 백혈구의 비율이 증가하는 것을 관찰할 수 있으나, 몇몇 경우 세포당 이러한 분자의 수가 탐지 가능하게 변경된다. 세포수와 세포당 CD 분자의 밀도를 또한 탐지 가능하게 모두 조절할 수 있다. 면역 세포 아집단의 조절은 통상적으로 화학식 1 화합물의 간헐적인 투여로 발생한다.

CD62L과 같은 한가지 이상의 귀소 수용체의 발현은 또한 대상물에 화학식 1의 화합물을 투여한 이후 탐지 가능할 정도로 영향을 받는다. 종종, 이들 분자를 발현시키는 세포, 예컨대 CD62L의 수가 증가한다.

대상물내 화학식 1 화합물의 존재에 의해 조절되는 그밖의 CD 분자는, 예컨대 CD115, CDW116, CD117, CD118, CDW119, CD120a, CD120b, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CDW127, CDW128 또는 CDW130과 같은 사이토kin 수용체 분자를 포함한다. 종종 세포당 수용체 분자의 수가 조절될 것이다. 예를 들어, Th1 면역 반응을 조절하는 사이토kin의 수용체(예컨대, IL-2, γIFN)는 통상적으로 Th1 면역 반응을 조절하는 세포내 또는 세포상에서 증가할 것이다. 이들 분자의 조절은 사이토kin 수용체를 발현시키는 세포내 수용체(들)와의 직접적인 상호 작용에 의한 것이거나, 작용된 세포 또는 그밖의 세포, 통상적으로 그 수용체의 합성이 조절되어지는 세포와 상호 작용할 수 있는 면역 세포내에서 사이토kin 합성의 조절에 의해 간접적으로 이루어진다.

화학식 1의 화합물을 이용하여 대상물은 치료함으로써 몇몇 면역 세포 아집단의 대조구 또는 기본 수준의 적어도 25-50% 이상 또는 이하(예컨대, 적어도 30% 또는 적어도 40% 이상 또는 이하)로 변화를 야기할 수 있다. 예를 들어, 활성화된 CD8⁺ T 세포, 예컨대 CD8⁺, CD69⁺, CD25⁺ T 세포, CD8⁺, CD69⁺, CD25⁻ T 세포 또는 CD8⁺, CD69⁻, CD25⁺ T 세포의 총 수 중 약 30% 이상의 증가는 일반적으로 대상물에 화학식 1 화합물을 단일 투여한 후 7일까지 일어난다. 이러한 증가는 개개의 대상물에서 활성화된 CD8⁺ T 세포 또는 활성화된 CD8⁺ T 세포 아집단의 총 수 중 50%, 60% 또는 100% 이상일 수 있다. 통상적으로 이러한 증가는 활성화된 CD8⁺ T 세포 또는 활성화된 CD8⁺ T 세포 아집단의 평균 총수 약 30-40%에 있고, 개개의 대상물은 기본 수준에 비하여 혈액 유닛 부피당 활성화된 CD8⁺ T 세포의 수가 100% 이상으로 증가하는 것을 경험한다.

화학식 1 화합물의 투여는 그밖의 면역 세포 아집단에 영향을 미친다. 예를 들어, 순환하는 CD4⁺, CD69⁺, CD25⁻(Th1 혈포 세포)와 CD8⁺, CD16⁺, CD38⁺ LAK 세포 또는 CD8⁻, CD16⁺, CD38⁺ LAK 세포의 농도는 화학식 1 화합물을 대상물에 투여하는 동안 또는 이후에 통상적으로 증가한다. 또한, CD8⁻, CD16⁺, CD38⁺와 CD8⁺, CD16⁺, CD38⁺(ADCC 작용체 세포) 및 저측 산란 Lin⁻, DR⁺, CD123⁺(수지상 전구체) 또는 저측 산란 Lin⁻, DR⁺, CD11c⁺(수지상 세포 또는 전구체)는 온건한 내지 상당한 증가를 나타낸다.

예컨대, 감염(예컨대, 바이러스(HIV, HCV), 박테리아의 감염 또는 기생충 감염) 또는 화학 요법(예컨대, 항바이러스 치료, 암 화학 요법 또는 조사 치료)으로 면역억제된 대상물에 화학식 1의 화합물을 투여하는 것은 대상물이 면역억제에도 불구하고 좋아질 수 있는 Th1 또는 Th2 반응의 균형에 있어서 호전적인 변화를 야기한다. Th1 반응이 하위최적이거나 불충분할 때, 화학식 1의 화합물을 이용한 치료는 Th1 반응을 높이거나 Th2 반응의 감소를 야기한다. 역으로, Th2 반응이 하위최적이거나 불충분할 때, 화학식 1의 화합물을 이용한 치료는 Th2 반응을 높이거나 Th1 반응의 감소를 야기한다. 따라서 화학식 1의 화합물은 대상물의 면역 반응 중 그 본질을 변화시켜 면역 억제로부터 보다 균형잡인 면역 반응을 이끌어낼 수 있다. 선택적으로, 본 화합물은 적절하지 않거나 소망하지 않는 면역 반응을 가려서 억제할 수 있다. Th1 반응의 강화는 적어도 부분적으로, (i)주요한 Th1 작용체 세포를 미리 존재시킴으로써 Th1 기능상 생리적 억제제, 예컨대 높은 수준의 IL-

4 또는 IL-10의 감소, (ii)Th1 세포로의 Th0 세포의 증가된 분화 또는 Th1 세포에 의해 조절되는 증가된 반응, (iii)수지상 전구체 세포 또는 매크로파지에 의해, 보조적인 세포 기능, 예컨대 항원 제시를 강화시키는 기능, (iv)Th1 전구체 또는 원조 세포의 증가된 분열과 분화, (v)수지상 세포 또는 그 전구체에서 IL-12 발현의 증가, 이것은 Th0 세포로 Th1 세포의 분화를 증가시키고, (vi)Th1 기능과 관련된 인자, 예컨대 IL-2 감마 인터페론(γIFN) 또는 림포토신의 발현 또는 활성의 증가 중 한가지 이상에 기인하는 것으로 보인다.

본 방법의 양상은 화학식 1의 화합물, 예컨대 BrEA를 대상물에 투여한 후 발생하는 IL-4 또는 IL-10의 발현을 변화시키는 것이다. 지속적인 관찰로 세포의 IL-4 또는 IL-10의 수준이 ELISA에 의해 검출할 수 없는 수준까지 급속하게 감소하는 것을 발견하였다. 세포내 IL-10의 수준은 유식 세포 측정에 의한 탐지의 한계에 근접하게 또는 그 이하의 수준까지 감소한다. 따라서 대상물에 화학식 1의 화합물을 투여하는 것은 이러한 인터루킨 중 어느 한 쪽 또는 둘다를 억제하는 수단을 제공한다. 이러한 억제는, 예컨대 Th1 반응이 억제(예컨대, 바이러스, 박테리아 또는 기생충 감염(HIV, HCV 등), 또는 화학요법으로)되거나 그렇지 않으면 하위최적인 대상물에서 Th2 또는 Th0과 상관적인 Th1 면역 반응을 강화시키는 것과 관련있다. 많은 대상물에서, IL-4 또는 IL-10 중 어느 한쪽, 일반적으로 IL-10의 수준은, 화학식 1의 화합물을 투여하기 이전에 낮거나 탐지할 수 없는 정도이다. 이러한 대상물에서, 화학식 1 화합물의 투여는 검출 가능한 인터루킨, 일반적으로 IL-4의 급강하를 야기한다.

몇몇 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)을 병적인 감염, 예컨대 바이러스, 박테리아 또는 기생충 감염을 갖는 대상물에 투여한다. 본 화합물은 일반적으로 Th1 면역 반응을 강화시키고 및/또는 Th2 면역 반응을 감소시키기 때문에, 광범한 범위의 감염에 대하여 화학식 1 화합물의 사용을 고려할 수 있다(예컨대, J.B.Peter, editor, *Use and Interpretation of Laboratory Test in Infectious Disease*, 5th edition, Specialty Laboratories, Santa Monica, CA 90404, 1988, 1-271쪽). 예컨대, 점진적인 특소형질막 뇌염, 말라리아, 결핵, 리슈마니아증과 주혈흡충증의 몇몇 감염을 치료하는데 있어서 어려운 점은 종종 소망하지 않는 Th2 면역 반응과 관련되는 것이다. 통상적으로 소망하지 않는 Th2 면역 반응은 한가지 이상의 사이토킨 또는 IL-4와 IL-10 같은 인터루킨의 발현 증가와 관련이 있거나 이에 의해 야기된다. 화학식 1의 화합물 또는 여기서 기술한 그밖의 화합물을 투여하는 것은 일반적으로 한가지 이상의 Th2-관련 사이토킨 또는 인터루킨의 발현을 감소시킬 것이다. 동시에, 본 화합물은 Th1 면역 반응과 관련된 한가지 이상의 사이토킨 또는 인터루킨의 발현을 증가시킨다. Th1과 Th2 면역 반응을 조절하는 그 능력 때문에, 본 화합물은 Th1 면역 반응의 증가가 요구되는 다양한 임상상태, 예컨대, 감염, 면역 억제 또는 암에 유용하다. 예를 들어, 결핵의 산포 또는 확산에서, Th2 반응의 감소는 이 질병을 진행을 느리게 하거나 감염된 세포를 보다 효과적으로 제거할 수 있게 하므로 바람직하다.

본 발명의 한 양상은 화학식 1의 화합물과, 부타티온 술폭시민[CH₃-(CH₂)₃-S(=O)(=NH)-(CH₂)₂-CHNH₂-C(O)-OH]과 같은 글루타티온 리덕타제 저해제를 감염, 예컨대 말라리아, 톡소플라즈마(*Toxoplasma*), 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*)과 같은 기생충 감염을 치료하거나, 암 또는 악성 종양을 치료하기 위해 대상물에 투여하는 구체예를 제공한다. 활원된 글루타티온의 공급 감소는, 감염된 세포 또는 악성 세포의 복제에 산화적 손상을 증가시킬 수 있으므로 매크로파지에 의한 식균 작용을 높일 수 있다. 선택적으로, 글루타티온 리덕타제 저해제의 이용으로 면역계가 감염된 세포나 악성 세포를 보다 잘 인식할 수 있게 한다. 예컨대, 감염된 세포로부터 고리 단계 말라리아의 제거를 강화시키거나 화학식 1의 화합물을 단독으로 사용하는 것보다 악성 세포의 면역계 인식을 증가시키기 위해 화학식 1의 화합물, 예컨대, BrEA와 부타티온 술폭시민을 이용한다. 이들 구체예를 적용시킨 감염 및 악성 종양은 여기서 기술한대로이다.

본 발명의 또 다른 양상은 화학식 1 화합물의 생체 이용성을 향상시키기 위해 화학식 1의 화합물과 플라보노이드, 예컨대 나라긴 플라보노이드의 사용을 제시한다. 이러한 구체예에서, 플라보노이드의 유효량을 화학식 1의 화합물을 수용하는 대상물에 투여시킨다. 통상적으로 체중 kg 당 약 1-10mg의 플라보노이드를 대상물에 투여하고, 플라보노이드는, 예컨대 바바키닌 A, 디디민(이소사쿠라네틴-7-루티노사이드 또는 네오폰시린), 플라바노마레인(이소오카닌-7-글루코사이드), 플라바논 아진, 플라바논 디아세틸히드라존, 플라바논 히드라존, 실리빈, 실리크리스틴, 이소실리빈 또는 실란드린이다. 플라보노이드 화합물은 통상적으로 화학식 1의 화합물과 함께 투여되거나, 화학식 1의 화합물을 대상물에 투여하기 수시간 전, 예컨대 약 1, 2 또는 3시간 전에 투여된다.

종양 세포와 같은 특정 세포 종류(예컨대, 미국 특허 5714163) 또는 세망내피계("RES")의 세포로 본 화학식 1 화합물의 운반을 향상시키기 위해 리포솜 배합물을 이용할 수 있다. RES는 매크로파지, 단핵 식세포, 비장의 세포 내층 동모양 혈관, 림프절과 골수, 그리고 조혈성 조직의 섬유모세포 세망 세포를 포함한다. 일반적으로 RES 세포는 식세포이고, 이들은 화학식 1 화합물(들), 그리고 그밖의 조성물 또는 배합물을 리포솜을 이용하여 시험관내 또는 생체내로 운반할 때 목표가 되는 표적이다. 따라서, 세망내피계 조직(세망내피종)에서 유래된 신생물 종양에 화학식 1의 화합물을 운반할 수 있다. 리포솜은 또한 임의로 말라리아 기생체와 같은 감염성 약제에서 얻은 웨타이드를 포함할 수 있다. 웨타이드는 MHC 클래스 II의 생성과 B 세포 반응을 촉진한다.

백신 보조물. 여기서 기술한 화합물은 또한 화학식 1의 화합물, 면역적으로 인식되는 에피토프(항체 결합의 부위)를 보유하는 그 대사 생성물 또는, 예컨대 감염성 약제 또는 악성 세포에 대항하는 백신화에 이용되는 표준의 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 제조하기 위한 면역원 또는 면역원성 조성물의 성분과 함께 백신 보조물로서 이용될 수 있다. 그러므로 면역원성 조성물은, 예컨대 진단상 조절, 품질 조절 등, 방법, 본 화합물 또는 그 신규한 대사 생성물의 분석 용도를 위해 화학식 1의 화합물에 결합하는 항체의 제조에서 중간물로서 유용하다. 게다가, 본 화합물은 이 화합물이 면역 반응을 자극하는 합텐 부위로 기능할 수 있다는 점에서, 다른 비-면역원성 폴리펩타이드에 대항하는 항체를 증가시키는데 유용하다.

흥미로운 가수 분해 생성물은 상기 기술한대로 보호된 산성 및 염기성기의 가수 분해 생성물을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 알부민, 키홀, 림펫 헤모시아민과 후술하는 그밖의 면역원성 폴리펩타이드를 포함하는 산성 또는 염기성 아미드는 일반적으로 면역원으로서 유용하다. 상기 기술한 대사 생성물은 본 발명의 화합물과 함께 상당한 정도의 면역적 교차 반응성을 유지할 것이다. 따라서, 본 발명의 항체는 보호된 화합물에 결합하지 않고 본 발명의 보호되지 않은 화합물에 결합할 수 있다; 선택적으로 대사 생성물은 본 발명의 보호된 화합물에 결합하지 않고 보호된 화합물 및/또는 대사 생성물에 결합하거나, 어떠한 하나 또는 세개 모두에 특이적으로 결합할 수 있다. 바람직하게 항체는 천연 발생의 물질과 실질적으로 교차 반응하지 않을 것이다. 실질적인 교차 반응성이란 특정 해석으로 구체적인 분석 조건하에 얻은, 분석 결과를 방해하기에 충분한 반응성이다.

본 발명의 면역원은 면역원성 물질과 결합하여 소망하는 에피토프를 제시하는 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명에서, 이러한 결합이란 면역원성 컨쥬케이트(적용 가능한) 또는 비-공유적으로 결합된 물질의 혼합물, 또는 상기의 조합을 형성하는 공유 결합을 의미한다. 면역원성 물질은 프로인즈(Freund's) 보조물, 면역원성 단백질, 예컨대, 바이러스, 박테리아, 효모, 식물 및 동물 폴리펩타이드, 구체적으로 키홀 림펫 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소의 티로글로불린 또는 대두 트립신 저해제 및 면역원성 폴리사카라이드와 같은 보조물이다. 통상적으로, 소망하는 에피토프의 구조를 갖는 화합물은 다기능성(일반적으로 2기능성) 교차 결합제를 사용하여 면역원성 폴리펩타이드 또는 폴리사카라이드에 공유적으로 컨쥬케이트된다. 합텐 면역원의 제조 방법은 관례에 따른다. 합텐을 면역원성 폴리펩타이드 등에 컨쥬케이트하기 위해 여기서 이용한 어떠한 방법은, 전구체상 작용기 또는 교차-결합에 이용할 수 있는 가수 분해 생성물 및 면역원성 물질에 반하여 대상이 되는 에피토프에 특이적인 항체 제조의 가능성을 고려하여, 여기서 적절하게 이용된다.

통상적으로 폴리펩타이드는 인식되는 에피토프로부터 떨어져 있는 본 발명의 화합물상 부위에 컨쥬케이트된다.

컨쥬케이트는 관례적인 방법으로 제조한다. 예를 들어, 가교 결합제 N-히드록시숙신아미드, 숙신 무수물 또는 C_{2-8} 알킬- $N=C=N-C_{2-8}$ 알킬은 본 발명의 컨쥬케이트를 제조하는데 유용하다. 컨쥬케이트는 면역원성 물질에 대해 1-100, 통상적으로 1-25, 보다 통상적으로 약 1-10 탄소 원자의 결합 또는 연결 작용기에 의해 부착된 본 발명의 화합물을 포함한다. 크로마토그래피 등을 이용하여 출발 물질 및 생성물로부터 컨쥬케이트를 분리하고 나서, 무균으로 여과시키며 바이알에 저장한다. 합텐-담체 면역원을 제조하는 합성법은 G.T.Hermanson, *Bioconjugate Techniques* Academic Press, 1996, 419-493쪽에 기술되어 있다.

본 발명의 화합물은 예를 들어 한가지 이상의 다음 작용기를 통해 교차 결합된다: 히드록실기, 카르복실기, 탄소 원자 또는 아민기. 이러한 화합물내에 폴리펩타이드의 아미드가 포함되며, 이 때 폴리펩타이드는 상기 기술한 보호기로서 기능한다.

동물은 면역원성 컨쥬케이트 또는 유도체 및 통상의 방법으로 제조한 항혈청 또는 단일클로날 항체에 대항하여 통상적으로 면역된다.

화학식 1의 화합물을, 단백질, 웹타이드 또는 바이러스 또는, 세포 조제물과 같은 항원에 대하여 대상물의 면역 반응을 향상시키는 보조물로서 이용하는 구체예에서, 항원을 대상물에 투여하고, 예컨대 약 7일 이내에 항원이 대상물에 운반되는 것과 거의 동시에 화학식 1의 화합물을 투여한다. 몇몇 구체예에서, 항원을 대상물에 투여하기 1, 2, 3 또는 4일 전에 화학식 1의 화합물을 투여한다. 그밖의 구체예에서, 항원을 대상물에 투여하는 것과 동시에 화학식 1의 화합물을 투여한다. 추가의 구체예에서, 항원을 투여한 1, 2 또는 3일 후 화학식 1의 화합물을 투여한다. 화학식 1의 화합물은 상기 기술하거나 여기서 참조로써 인용한 어떠한 배합물 또는 운반 방법을 이용하여 대상물에 투여될 수 있다. 본 발명의 양상은 화학식 1의 화합물, 한가지 이상의 부형제 그리고 항원 또는 항원 조제물, 예컨대 봉괴된 세포 또는 바이러스 또는, 예컨대 독성 약화 바이러스 또는 DNA 백신을 포함하는 조성물 또는 배합물을 제공한다.

관련 구체예는 화학식 1 화합물의 유효량과 특정 항원을 대상물(예컨대, 인간 또는 영장류와 같은 포유류)에 투여하거나, 대상물의 조직에 운반하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 항원에 대한 대상물의 면역 반응을 강화시키는데 유용하다. 강화된 면역 반응은 항원, 예컨대 단백질, 웨타이드, 폴리사카라이드, 미생물, 종양 세포 추출물 또는 치사적으로 조사된 종양 또는 병원성 세포(예컨대, 흑색종에서 얻은 항원 또는 세포, 신장 세포 암종, 유방암, 전립선암, 양성 전립선 과형성, 바이러스 또는 박테리아, 또는 여기서 기술한 그밖의 종야 또는 병원체)에 대한 점막의 면역 반응을 포함한다. 이들 구체예의 양상은 항원 또는 면역원을 코를 통해 또는 경구적으로 투여할 때 대상물의 면역 반응이 강화되는 것을 제시한다. 이러한 양상에서, 화학식 1의 화합물을 항원과 거의 동시에 또는 항원 투여 약 3-72시간 이내에 투여한다. 백신에 대한 면역 반응을 증가시키는 면역 조절 약제의 사용이, 예컨대 미국 특허 5518725에 기술되어 있다.

화학식 1 화합물(들)의 그밖의 용도는 병리적인 질병(들)을 겪고 있는 대상물에 본 화합물(들)을 투여하는 것이다. 이러한 처리는 질병(들)의 근원 및/또는 병원체(들)(바이러스, 박테리아, 곰팡이)의 감염과 같은 병원성 질병(들)에 관련된 증상, 악성 종양, 소망하지 않는 면역 반응, 즉 병리 및/또는 증후를 야기하는 면역 반응, 예컨대 과증식 질병과 같은 자가면역 질병 또는 알레르기 또는 증상, 예컨대 정상적이거나 손상된 조직 성장, 또는 상처 치료나 화상 치료, 또는 면역 억제 질병, 예컨대 소망하는 반응의 부재 및/또는 충분하지 않은 정도의 소망하는 반응을 특징으로 하는 질병을 치료하거나 개선할 것이다.

많은 암과 악성 종양은 소망하지 않는 Th2 면역 반응 또는 불충분한 Th1 반응과 관련이 있다. 불충분한 Th1 면역 반응은 면역 감시를 벗어난 악성 세포의 역량에 역할을 하게 된다. 이들 질병은 비 소세포 폐암, 기관지성 암종, 신장 세포암 또는 암종, 림프종, 교종, 흑색종, 췌장과 위장 선암종, 경부 상피의 신생물과 관련된 인간의 파필로마바이러스, 자궁 경부 암종, 간종양과 피부의 T-세포 림프종(균상 식육종, 세자리 증후군)을 포함한다.

이들 중 몇몇의 구체예에서, 대상물의 과증식 또는 악성 질병은 한가지 이상의 병원균과 관련이 있다. 예를 들어, HCV 또는 HBV와 관련된 간세포성 암종, HIV-1 또는 HIV-2와 관련된 카포시 육종, HTLV 1과 관련된 T 세포 백혈병, 앱스타인-바 바이러스와 관련된 버키트 림프종 또는 파필로마 바이러스(HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV45)와 관련된 파필로마 또는 암종, 또는 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염과 관련된 위장 선암종 또는 위장 MALT 림프종이 있다. 그밖의 구체예에서, 인후, 식도, 위, 장, 결장, 난소, 폐, 유방 또는 중추 신경계에서 발생하는 병원체, 예컨대 흑색종, 또는 암 또는 전암과 관계 없는 것으로 보이는 과증식 질병의 대상물에 화학식 1의 화합물(들)을 투여한다.

실례가 되는 구체예에서, 2-20%의 BrEA(w/w)를 포함하는 국소적 크림 배합물을 이용하여 흑색종 또는 흑색종 전구체 병소를 겪는 환자를 치료한다. 이 크림을 최초 모반(이형성 모반 또는 보통 알려진 모반), 최초의 피부 흑색종, 이차 피부 흑색종 및 모반 또는 흑색종을 에워싼 피부에 사용한다. 크림을 사용하기에 앞서 치료하고자 하는 부위를 비누로 세척하거나 알코올(예컨대, 에탄올 또는 이소프로판올)로 소독하고, 이를 실행한다. 치료 부위의 크기에 따라서, 약 0.1-0.4g의 크림을 치료되는 국부 또는 병소당 일당 한번 또는 두번으로 약 10-20일 동안 사용한다. 환자가 정상의 활성을 되찾기 전 약 15-30분 동안 투여 부위에서 크림을 휘젓지 않은 채로 둔다. 대부분의 환자에서 모반과 흑색종의 진행이 더디어지고 몇몇 병소에서 상당한 복귀가 관찰된다. 초기 치료에 이어서, 초기 단계의 치료에서 기술한 동일한 투여량을 이용하여 적어도 1 내지 4개월 동안 하루 걸러 한번씩 배합물을 투여한다. 이들 환자에서, 전구체 병소 또는 흑색종, 예컨대 디메틸 트리아제노 이미다졸 카르복스아미드 또는 니트로소우레아(예컨대, BCNU, CCNU)를 처리하기 위한 표준의 치료는 의사의 추천과 환자의 승인에 따라서 임의로 시작 또는 지속된다. 종양 또는 전구체 병소가 수술상으로 제거되고 이 부위가 충분히 치료된 경우, 이 부위와 근접한 주변 영역에 대하여 하루 걸러 한번씩 적어도 1 내지 4개월 동안 국소적인 배합물의 사용을 임의로 환자에게 지속시킨다. 이들 중 몇몇의 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)을 매일 지속적으로 경구 조성물 또는 배합물, 예컨대 신규한 화합물 자체인 화학식 1의 화합물(들)로서 투여한다. BrEA는 임의로, 예컨대 악성 흑색종의 경우, 약 1 주 내지 약 4개월 동안 하루 걸러 한번씩 1.5mg/kg/일로 가해지는, 후술하는 구체예의 배합물을 이용하여 전신적으로 투여된다.

불충분한 Th1 면역 반응은 종종 바이러스 감염과 관계가 있다. 바이러스의 감염은 DNA 또는 RNA 바이러스, 예컨대 헤르페스바이러스, 헤파드나바이러스, 아데노바이러스, 레트로바이러스 토가바이러스, 알파바이러스, 아르보바이러스, 플라비바이러스, 리노바이러스, 파필로마바이러스 및/또는 폐스티바이러스에서 발생한다. 구체적인 바이러스가 기술되어 있다. 예를 들어, B.N.Fields 등, editors, *Fundamental Virology*, 3th edition, 1996, Lippencott-Raven Publishers, chapter 2, 23-57쪽, 26-27쪽의 표4, 28-29쪽의 표 5, chapter 17 523-539쪽, chapter 26-27 763-916쪽, chapter 32 1043-1108쪽 및 chapter 35 1199-1233쪽을 참고한다. 여기서 이용한대로, 레트로바이러스는 인간과 동물의 바이러스, 예컨대 HIV-1, HIV-2, LAV, 인간 T-세포 백혈병 바이러스 I("HTLV I"), HTLV II, HTLV III, SIV, SHIV, FIV, FeLV를 포함한다. 그 유전기, 클레이드(clade), 분리주, 균주 등을 포함하여, 바이러스 감염을 나타내는 그밖의 바이러스는 인간의 간

염 C 바이러스("HCV"), 인간의 간염 B 바이러스(("HBV"), 인간의 간염 A 바이러스("HAV"), 오리 간염 바이러스, 마忤 간염 바이러스, 인간("HPV", 예컨대 HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 45) 또는 동물의 파필로마 바이러스, 폴리오바이러스, 헤르페스 단순 바이러스 1("HSV-1"), 헤르페스 단순 바이러스 2("HSV-2"), 인간의 헤르페스바이러스 6("HSV-6"), 인간의 헤르페스바이러스 8("HSV-8"), 맹그 바이러스(종류 1-4), 동부말뇌염 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 황열 바이러스와 소바이러스의 설사 바이러스를 포함한다.

면역의 불균형 또는 과도한 Th2 면역 반응에 수반되는 그밖의 질병은 SLE(전신적 낭창 홍반)과 같은 자가면역 질병, 골다공증, 다중 경화, 중증 근무력증, 그레이브스병, 진드기-관련 궤양성 피부병, 류마티스 관절염과 골관절염을 포함한다. 과도한 Th2 면역 반응은 또한 소망하지 않는 증후 또는 병리, 예컨대 피로, 고통, 열 또는 감염 발생의 증가와 관련되고, 이것은 노화, 알레르기 및 염증 질병, 예컨대 낭성 섬유증 환자에서 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증, 아토피성 천식, 알레르기성 호흡기 질환, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 통풍로 과주화능에서 상피하 섬유증, 만성 부비동염, 통년성 알레르기 비염, 크론병(국부 장염), 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 섬유조직 폐포염(폐 섬유조직)과 관련이 있다.

과도한 Th2 면역 반응의 지속과 관련되거나 그 정후(들), 예컨대 피로, 고통, 열 또는 감염 발생의 증가를 갖는 그밖의 임상적 표시는 정신 분열증, 급성 골수염, 유육종증, 화상, 외상(예컨대, 뼈 골절, 출혈, 외래 수술)과 이종 이식술에 대한 면역 반응이 있다. 이들 모든 질병 중 적어도 병리학 분야에서 기본적인 통상의 면역 성분은, 불충분한 Th1 반응 또는 과도한 Th2 반응과 관련된 질병 또는 한가지 이상의 증후를 효과적으로 치료하기 위한 단일 약제를 수여한다. 불충분한 Th1 반응 또는 소망하지 않는 Th2 반응이 존재하는 모든 질병에서, 여기서 기술한 방법에 따라 화학식 1 화합물의 유효량을 투여함으로써 이 질병과 관련된 한가지 이상의 증후를 개선할 수 있다. 따라서, 여기서 기술한 배합물과 투여 경로를 이용하여 화학식 1의 화합물을 간헐적으로 투여할 수 있다.

몇몇 적용에서, 화학식 1의 화합물(들)은 직접 및/또는 간접적으로 복제, 전개 또는 바이러스 또는 기생충(말라리아)과 같은 병원체의 세포간 전염을 방해할 수 있다. 감염성 작용제 또는 악성 세포에 직접적인 영향을 주어 대상물의 임상적 질병을 개선시킨다. 세포의 복제를 방해함으로써, 정상의 복제 또는 대사를 위해 기생충 또는 감염된 세포가 이용하는 한가지 이상의 효소, 예컨대 NADPH의 세포 생성에 영향을 미치는 글루코스-6-포스페이트 디하이드로게나제를 억제할 수 있다 (Raineri 등, *Biochemistry* 1970 9:2233-2243). 이 효과는 몇몇 화학식 1의 화합물이 가질 수 있는 세포정지 (cytostatic) 효과에 기여할 수 있다. 또한 세포의 효소 발현 또는 활성의 조절은 병원체, 예컨대 HIV 또는 말라리아 기생충의 복제 또는 전개, 또는 신생물성 세포의 복제 또는 전개를 방해, 예컨대 혈관 생성을 억제할 수 있다. 임상적인 개선은 일반적으로 강화된 Th1 면역 반응으로부터 야기될 것이다.

그밖의 적용에서, 구체예는, 화학식 1의 화합물(들)을 세포(들)에 접촉시키고, 그에 따라 화학식 1의 화합물(들)이 스테로이드 호르몬 수용체와 함께 복합체를 형성하거나 생리적 활성을 야기시키는 것으로 이루어지는 방법을 제공한다. 스테로이드 호르몬 수용체는 화학식 1의 화합물(들)에 대해 온건한 또는 높은 결합 친화력을 나타내는 희규(orphan) 핵 호르몬 수용체일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 스테로이드 수용체는 알려져 있는 스테로이드 수용체이다. 화학식 1의 화합물과 수용체간 상호 작용으로 얻은 생리적 효과는 병원체 또는 그 세포(들)의 복제 또는 전개를 방해할 수 있다. 예를 들어 HIV-감염된 세포에서 HIV 전사의 발현이 변화될 것이다. 수용체-화학식 1 화합물의 복합체는 바이러스의 복제를 감소시키면서 HIV 유전자의 LTR-의존성 전사를 직접적으로 방해할 수 있다.

본 구체예는 화학식 1의 화합물과 스테로이드 수용체를 함유하는 부분적으로 정제된 또는 정제된 복합체를 포함하는 조성물을 제공한다. 이러한 스테로이드 수용체(들)은 희규 스테로이드 수용체이거나, 어느 한 종류가 화학식 1의 화합물과 온전하거나 높은 결합력, 예컨대 약 $0.5-10 \times 10^{-6} M$ 미만, 일반적으로 $1 \times 10^{-7} M$ 미만, 또는 보다 높은 친화성 상호 작용을 위해 약 $0.01-10 \times 10^{-9} M$ 으로 결합하는, 특정적인 스테로이드 수용체이다. 또한 화학식 1의 화합물(들)은 면역 반응을 강화시켜 여기서 기술한 한가지 이상의 병리적 질병을 개선시키는 면역 반응과 동시에 현존하는 세포내 상태를 변경시킨다.

화학식 1의 화합물은 생리적 반응을 조절하는 수용체, 예컨대 Th1 사이토킨 합성을 강화시키는데 참여하는 수용체의 동정을 위해 이용할 수 있다. 본 구체예는 다양한 생물계에서 스테로이드 수용체상 시험 화합물의 한가지 이상의 효과를 결정할 수 있는 "방법 1"을 제공한다. 일반적으로 시험 화합물은 화학식 1의 화합물이다. 이러한 계는 대상이 되는 스테로이드 수용체(들), 예컨대 SXR, CAR β , RXR, PXR, PPAR α 또는, 그 혼합물 또는 다이머, 예컨대 SXR/RXR을 구조적으로 또는 유도적으로 발현시키는 DNA 구조물을 포함하는 세포를 제공한다. 그밖의 생물계에서, 스테로이드 수용체는 조절 가능한 프로모터의 전사적 조절하에 존재할 수 있다. 선택적으로 또 다른 발현 유전자는 스테로이드 유도성 유전자, 예컨대 스테로이드 유도성 사이토크롬 P-450이다. 이 방법에서, 스테로이드 수용체의 기원은 일반적으로, 예컨대 수용체에 의해 조절되는 유전자의 전사를 측정함으로써 그들을 모니터링하는 수단과 결합된다. 스테로이드 수용체를 포함하는 세포와 임의

의 모니터링 수단은 때때로 여기서 "생물계"로서 언급된다. 스테로이드 수용체의 기원은, 보통 대상이 되는 스테로이드 수용체를 발현시키는 세포 라인과 세포 집단, 그리고 이러한 세포로부터 얻은 추출물을 포함한다. 이 방법에서 유용한 생물계의 다른 기원은 수용체를 발현시키는 실험 동물의 조직이다.

한 양상에서, 방법 1은 (a)스테로이드 수용체, 예컨대 SXR, CAR-β, RXR, PPARα, PXR 또는 이들 중 한가지 이상을 포함하는 다이머로 구성된 모노머, 호모다이머 또는 헤테로다이머와 같은 다수의 스테로이드 수용체를 갖는 세포를 함유하는 생물계, 예컨대 세포 추출물, 세포 또는 조직을 제공하고; (b)세포를 스테로이드 수용체(예컨대, SXR, CAR-β, RXR, PPARα 또는 PXR) 촉진제 또는 길항제와 접촉시킴으로써 스테로이드 수용체를 포함하는 다수의 모노머, 호모다이머 또는 헤�테로다이머를 활성화시키거나 억제하며; (c)세포로부터 실질적으로 모든 스테로이드 수용체 촉진제 또는 길항제를 제거하고; (d)촉진제 또는 길항제의 부재하에 활성화된 상태로 스테로이드 수용체를 포함하는 다수의 모노머, 호모다이머 또는 헤�테로다이머의 활성을 결정하며; (e)세포를 시험 화합물에 노출시키고; (f)촉진제 또는 길항제가 실질적으로 없도록 유지하면서 한가지 이상의 스테로이드 수용체를 포함하는 다수의 모노머, 호모다이머 또는 헤�테로다이머의 활성에 대한 시험 화합물의 한가지 이상의 효과를 결정하고; 및 (g)스테로이드 수용체의 촉진제 또는 길항제로서 시험 화합물을 임의로 분류하는 것으로 이루어진 방법에 따라 스테로이드 수용체상 화학식 1 화합물의 한가지 이상의 효과, 또는 효과가 거의 없거나 탐지할 수 없는 중성 화합물을 결정할 수 있게 한다.

방법 1이 측정할 수 있는 효과는 그 발현이 스테로이드 수용체에 의해 영향을 받는 유전자에 대한 결정 또는 측정이다. 이 유전자는 감염성 작용제, 면역 장애 또는 과증식 질병과 같이 병리적 질병과 관련된 유전자이다.

따라서, 방법 1의 다른 양상인 "방법 A"는, 단백질 생합성의 조절자라고 이미 알려져 있는 화학 약품이 병리적 질병 중 한가지 이상의 증후를 보존하거나 치료하는 것과 관련된 단백질을 코딩하는 유전자의 발현을 전사적으로 조절할 수 있는지를 결정한다. 이 방법은 (a)진핵 세포를 포함하는 샘플을 화학식 1의 화합물에 접촉시키고, 이 때 진핵 세포는 다수의 스테로이드 수용체 단백질과 (i)대상이 되는 단백질을 코딩하는 유전자의 조절 가능한 전사적 조절 서열, (ii)대상이 되는 단백질을 코딩하는 유전자의 프로모터, 및 (iii)화학 제품이 대상이 되는 단백질을 코딩하는 유전자의 전사적 조절자로서 작용할 수 있다면, 이 화학 제품이 리포터 유전자에 의해 발현된 폴리펩타이드가 생성하는 측정 가능하거나 탐지 가능한 신호를 야기시킬 수 있는 조건 하에, 그리고 그러한 조절하에 탐지 가능한 신호를 생성할 수 있는 폴리펩타이드를 발현시키는 프로모터에 커플링된 리포터 유전자를 5' 내지 3' 정렬로 포함하는 DNA 구조물을 함유하고; (b)이렇게 생성된 신호량을 양적으로 측정하며; (c)시험되는 어떠한 화학 제품의 부재하에 탐지되는 생성 신호량의 측정량과 임의로 비교하거나 폴리펩타이드가 생성한 탐지 가능한 신호에 변경을 야기하는 화학 제품을 동정하기 위해 샘플을 그밖의 화학 제품에 접촉시키고, 병리적 질병의 한가지 이상의 증후를 지속시키거나 치료하는 것과 관련된 유전자의 발현을 이 화학 제품이 명확하게 전사적으로 조절하는가를 결정하는 것으로 이루어진다.

방법 1A를 수행할 때, 통상적으로 동일하거나 본질적으로 동일한 진핵 세포의 예정된 수를 포함하는 샘플을 화학식 1 화합물의 미리 결정된 농축물에 접촉시킨다. 진핵 세포는 통상의 문자 생물학과 프로토콜에 따라 제조된 DNA 구조물을 포함한다. 일반적으로 DNA 구조물은 (i)병리적 질병을 지속시키거나 치료하는 것과 관련된 유전자의 발현을 조절하는 전사적 조절 서열, (ii)유전자의 프로모터, 및 (iii)프로모터의 조절하에 탐지 가능한 신호를 생성할 수 있는 폴리펩타이드를 발현시키는 프로모터에 커플링된 리포터 유전자를 5' 내지 3' 정렬로 포함한다. 구조물은, 화학식 1의 화합물이 대상이 되는 단백질을 코딩하는 유전자의 전사적 조절자로서 작용할 수 있다면, 이 화학 제품이 리포터 유전자에 의해 발현되는 폴리펩타이드가 생성하는 측정 가능하거나 탐지 가능한 신호를 야기할 수 있도록 하는 조건 하에 유지된다. 일단 탐지 가능한 반응 또는 신호의 생성에 대한 충분한 시간이 지나면, 생성된 신호량을 측정할 수 있다. 통상적으로 반응 또는 신호는 양적으로 측정되나, 신속한 심사를 목적으로 할 때 질적인 측정이 유용할 수 있다.

방법 1A에서, 또한 탐지 가능한 신호를, (i)어떠한 화학식 1 화합물의 부재하에 검출하거나 (ii)샘플을 그밖의 화학 제품에 접촉시킬 때 생성되는 신호량과 임의로 비교할 수 있고, 이것은 폴리펩타이드가 생성하는 탐지 가능한 신호에 변경을 야기시키는 화합물로서 화학식 1의 화합물을 인정하는 것이다. 그리고 나서 통상적으로 화학식 1의 화합물이, 병리적 질병의 한가지 이상의 증후를 지속시키거나 치료하는 것과 관련된 유전자의 발현을 명확하게 전사적으로 조절하는가에 대해 결정한다.

방법 1과 1A의 다른 양상은 동일, 본질적으로 동일 또는 별개의, 다수의 각 샘플을 개별적으로 접촉시키는 것을 포함하는 스크리닝 방법을 제공하고, 각 샘플은 시험되는 각각 별개의 예정된 농도를 갖는 화학식 1 화합물과 함께 이러한 세포의 미리 정의된 수를 포함하며, 예컨대 여기서 다수의 샘플은 약 1×10^3 이상 또는 약 1×10^4 이상의 샘플, 또는 약 0.5-5 x 10^5 샘플을 포함한다. 다른 양상에서, 양적 폴리머라제 사슬 반응에 의해 RNA의 양을 측정한다. 1 또는 1A 방법에서, 여기서 기술하거나 지명된 중 어떠한 하나의 화학식 1 화합물을 이용할 수 있다.

본 발명의 양상은 또 다른 방법, "방법 2"를 포함하고, 이것은 감염성 질병 치료제로서 후보가 되는 결합 파트너에 의해 조절되는 그 발현 유전자를 동정하는 것에 초점을 맞춘다. 통상적으로 결합 파트너는 스테로이드 수용체, 예컨대 SXR, CAR- β , PXR, PPAR α 또는 RXR 또는 그 상동물 또는 이소형을 포함하는 모노머, 호모다이머 또는 헤테로다이머이다. 스테로이드 수용체는 통상적으로, 예컨대 화학식 1의 화합물과 조절된 유전자의 DNARS를 포함하는 복합체로서 존재하고, 이것은 스테로이드 수용체이거나 스테로이드 수용체를 포함하고 인식하며 특이적으로 이에 결합하는 복합체이다. 이러한 복합체는 또한 스테로이드 수용체 또는 DNARS에 근접하거나 인접한 핵산 서열에 결합하는 전사 인자를 포함할 수 있다. 실제로, 존재할 수 있는 전사 인자는 한 가지 이상의 ARA54, ARA55, ARA70, SRC-1, NF- κ B, NFAT, AP1, Ets, p300, CBP, p300/CBP, p300/CPB-관련 인자, SWI/SNF 및 인간의 SWI/SNF 상동물, CBP, SF-1, RIP140, GRIP1 및 Vpr을 포함한다. 일반적으로 시험관내 또는 생체내에서 세포의 일차 및 이차 작용기를 제조하고, 세포의 일차 작용기를 감염성 질병의 치료제에 접촉시키나, 시험관과 생체내에서 세포의 이차 작용기는 감염성 질병의 약제에 접촉시키지 않는다. 세포로부터 RNA를 수집하거나 RNA로부터 유래된 cDNA를 생성하는 것은 통상의 프로토콜에 따라 수행된다. 세포의 일차 및 이차 작용기에서 얻은 RNA, 또는 RNA로부터 유래된 cDNA의 분석은 그들간의 차이점을 증명하고, 감염성 질병 치료제에 대해 후보가 되는 결합 파트너가 조절하는 유전자 또는 이 유전자와 관련된 어떠한 DNARS를 확인하는데 이를 이용할 수 있다.

방법 2의 한 양상은 병리적 질병 중 한 가지 이상의 증후를 지속시키거나 치료하는 것과 관련된 유전자의 전사를 조절 또는 그 조절에 참여하는 화학식 1 화합물의 용량을 결정하는 것이다. 일반적으로 화학식 1의 화합물은 이러한 유전자의 전사를 증가시킬 것으로 예상된다. 병리적 질병은 통상적으로 감염성 작용제, 예컨대 바이러스, 기생충 또는 박테리아와 관련된 것이다. 면역 질병, 예컨대 자가 면역 질병 또는 면역 결핍을 또한 포함할 수 있다. 병리적 질병은 또한 감염에 대한 불충분한 면역 반응 또는 과증식 질병 또는 악성 종양에 대한 불충분한 반응일 수 있다. 본 방법을 적용할 수 있는 그밖의 병리적 질병은 염증성 질병이다.

몇몇 구체예에서, 방법 2에 이용한 화학식 1의 화합물을 표지화한다. 이러한 화합물은 표준적인 표지, 예컨대 식별용 방사성 동위 원소, 형광성 표지 또는 여기와 인용된 참조에서 기술한 그밖의 표지를 이용하여 통상의 방법에 따라 제조된다.

방법 2의 구체예는 감산 하이브리드 형성에 의해, RNA 또는 이로부터 유래된 cDNA의 분석을 포함한다. 이 구체예에서, 세포의 일차 및 이차 작용기에서 얻은 RNA 또는 cDNA가 하이브리드화되고 생성된 둘플렉스는 제거된다. 일반적으로 그 전사가 스테로이드 수용체인 후보 결합 파트너에 의해 조절되는 유전자 코딩의 핵산을 수집할 수 있다. 이 방법으로 수집된 핵산으로부터 핵산과 단백질 서열 정보를 얻고 이를 증폭하기 위해 통상의 방법을 이용할 수 있다. 화학식 1 화합물에 의해 전사적으로 유발되거나 억압되는 핵산 서열이 후보가 되는 결합 파트너이다.

전사적으로 유발된 유전자(들)는 화학식 1 화합물로 처리된 그룹 1 세포에 풍부한 한편, 억압된 어떠한 유전자(들)는 고갈되거나 존재하지 않을 것이다. 이러한 구체예에서, 둘플렉스의 제거 이후 회수된 RNA는 통상적으로 표준의 RT-PCR 또는 PCR 프로토콜에 의해 증폭된다. 이 프로토콜은 통상적으로 임의의 프라이머 쌍의 특정한 세트를 이용하고, 이어서 젤 전기영동에 의해 증폭된 핵산을 분석한다. 화학식 1의 화합물에 의해 유발된 핵산은 세포의 대조군 또는 두 번째 세트에서 나타나지 않는 밴드(들), 일반적으로 둘플렉스 DNA를 표시할 것이다. 화학식 1 화합물의 결합 파트너에 의해 전사적으로 억압된 핵산은 세포의 첫 번째 그룹에서 고갈되거나 존재하지 않는다. 일단 이렇게 유전자 후보를 동정하면, 복제하거나 발현시킬 수 있고, 후보가 되는 결합 파트너와 임의로 표지된 화학식 1의 화합물을 포함하는 복합체 또는, 임의로 표지된 DNARS 및 후보가 되는 결합 파트너를 포함하는 복합체의 공동 침전물을 항-결합 파트너 항체를 이용하여 형성하기 위해 유전자와 관련된 DNARS의 용량을 통상의 방법, 예컨대 평형 투석, 예컨대 칼럼상에 고정된 DNARS를 이용한 친화력 크로마토그래피에 의해 분석한다. 핵산 서열 분석은 유전자와 관련된 어떠한 DNARS를 확인하기 위해 조절된 유전자의 코딩 영역과 인접한 영역을 동정하는데 일반적으로 이용된다. DNARS의 확인은, 후보가 되는 결합 파트너, 예컨대 스테로이드 수용체와 임의로 화학식 1의 화합물을 포함하는 복합체의 DNARS에 결합시킴으로써 수행된다. DNARS의 위치와 확인은 DNA 풋프린팅(footprinting) 또는 결합 상호 작용을 인지하는 그밖의 방법에 의해 수행된다. DNARS, 수용체 또는 화학식 1의 화합물은 이렇게 다양한 방법 2에 따라서 표지화될 수 있다.

일반적으로 세포의 두 번째 그룹은 세포의 첫 번째 그룹과 동일하거나 실질적으로 동일하다. 세포가 "실질적으로 동일한" 구체예에서(방법 1과 2 모두), 세포의 첫 번째 또는 두 번째 그룹은 i)스테로이드 수용체 및/또는 ii)용이하게 탐지되는 단백질, 일반적으로 그 전사적 조절이 스테로이드 수용체에 의해 조절되는, 예컨대 β -갈락토사이다제, 페록시다제, 포스파타제 또는 클로르암페니콜 아세틸트랜스페라제를 발현시키는 DNA 구조물(들)의 존재 또는 부재에 의해 서로 다르다. 이들 구체예에서, 세포의 첫 번째와 두 번째 작용기간 차이는 화학식 1 화합물과 스테로이드 수용체 결합 파트너의 생리적 효과를 용이하게 분석하는데 이용된다. 세포의 그룹들은, 이들이 알려져 있거나 분명한 형태적 또는 유전적 차이를 나타내지 않는다면 "동일"한 것으로 고려된다.

일반적으로, 세포의 두 번째 그룹은 대조군으로서 기능하고, 따라서 이들은 RNA 또는 cDNA를 얻기 전에 어떠한 화학식 1의 화합물에 노출되지 않는다. 그러나, 몇몇 구체예에서 세포의 두 번째 그룹을 스테로이드 수용체 결합 파트너의 알려진 촉진제 또는 길항제에 노출시킬 수 있다. 이것은 화학식 1 화합물의 유효성을 촉진제 또는 길항제의 유효성과 비교할 수 있게 한다.

그밖의 구체예에서, 세포의 세 번째 그룹을 제공하여 방법 2를 변형시킬 수 있고, 이것은 임의로 세포의 두 번째 그룹을 스테로이드 수용체 촉진제 또는 길항제를 이용하여 치료할 때 치료되지 않은 대조군으로서 이용된다. 이들 구체예에서, 통상적으로 화학식 1 화합물과 유전자 또는 DNA 구조물의 발현상 촉진제 또는 길항제의 효과를 비교할 것이다. DNA 구조물은 프로모터 또는, 그 결합 파트너와 함께 화학식 1 화합물에 의해 전사적 조절되는, 일반적으로 전사를 증가시키는 그밖의 조절 서열을 포함한다.

이들 복합체가 포함할 수 있는 실례적인 포유류 및 그밖의 스테로이드 수용체는, 희규 스테로이드 수용체, 그 이소형 및 공(co)-인자(예컨대, 공동 억제제, 전사 인자, 유전자 프로모터 영역 또는 서열)을 포함하여, 스테로이드 합성 인자-1(SF-1), 닦의 오브알부민 생산단계 프로모터 전사 인자(COUP-TFI) 및 포유류의 상동물, 레티노이드와 티로이드 호르몬 수용체에 대한 사일런싱(silencing) 조절자(SMRT)와 그 포유류의 상동물, NF-E3, COUP-TFII 및 그 포유류의 상동물, 고환의 희규 TR2, 티로이드 호르몬 α 1(TR α 1), 레티노이드 X 수용체 α , TR α 1/RXR α 헤테로다이머, 직접 반복-4 티로이드 호르몬 반응 요소(DR4-TRE), 에스트로겐 수용체(ER), α 관련 에스트로겐 수용체 (ERR α), β 관련 에스트로겐 수용체(ERR β), 스테로이드 생체이물 수용체(SXR), 간세포 핵의 인자 4(HNF-4), 간세포 핵의 인자 3(HNF-3), 간의 X 수용체(LXRs), LXRa, 에스트로겐 수용체 α (ER α), 구성적인 안드로스탄 수용체- β (CAR- β), RXR/CAR- β 헤테로다이머, 짧은 헤테로다이머 파트너(SHP), SHP/ER α 헤�테로다이머, 에스트로겐 수용체 β , SHP/ER β 헤�테로다이머, 고환의 희규 수용체 TR4, TR2/TR4 헤테로다이머, 임신 X 수용체(PXR)과 이소형, 시토크롬 P-450 모노옥시게나제 3A4 유전자 프로모터 영역과 이소형, HNF-4/시토크롬 P-450 모노옥시게나제 3A4 유전자 프로모터 영역과 이소형 복합체, HIV-1 긴 말단의 반복(LTR) HIV-2 LTR, TR2/HIV-1 LTR 복합체, TR4/HIV-1 LTR 복합체, TR4/HIV-1 LTR 복합체, TR α 1/TR4/HIV-1 LTR 복합체, TR2 이소형(TR2-5, TR7, TR9, TR11), DAX-1, DAX-1/스테로이드 합성의 중대 조절 단백질 유전자 프로모터 영역, RevErb, Rev-erbA α , Rev-erb β , 유방암에서 증폭된(AIB 1) 스테로이드 수용체 공활성자, p300/CREB 결합 단백질-상호작용 단백질(p/CIP), 티로이드 호르몬 수용체(TR, T3R), 티로이드 호르몬 반응 요소(T3REs), 구성적인 안드로스탄 수용체(CAR), 제노퍼스(Xenopus) xSRC-3과 포유류(인간)의 복합체, TAK1, TAK1/파옥시솜 과증식제-활성된 수용체 α (PPAR α) 복합체, PPAR α /RXRa 복합체, TAK-1/RIP-140 복합체, 레티논산 수용체(RAR), RAR β , TR4/RXRE 복합체, SF-1/스테로이드 히드록실라제 유전자 프로모터 영역, SF-1/옥시토신 유전자 프로모터 영역, SF-1/ACTH 수용체 유전자 프로모터 영역, 래트 Ear-2와 포유류의 상동물, 인간의 TR3 희규 수용체(TR3), RLD-1, OR-1, 안드로겐 수용체, 글루코코르티코이드 수용체, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 미네랄코르티코이드 수용체, OR1, OR1/RXR α 복합체, TIF-1, CBP/P300 복합체, TRIP1/SUG-1 복합체, RIP-140, SRC1 α /P160 복합체와 TIF-2/GRIP-1 복합체, RAR/N-CoR/RIP 13 복합체, RAR/SMRT/TRAC-2 복합체, 및 DNARS 5' AGGTCANAGGTCA 3' 또는 5' TGCACAGTCA 3'이다. 이들을, 예컨대 무-세포 분석으로 실행시 이 복합체 중 한가지가 본 방법에 포함될 수 있다. 이들 복합체의 세포내 형성은 이들 단백질 중 한가지 이상을 발현시키는 DNA 구조물(들)을 세포에 삽입시킴으로써, 예컨대 안정한 DNA 구조물 또는 일시적인 형질도입 분석에 이용되는 구조물을 포함하는 포유류 또는 효모 세포를 이용함으로써 촉진된다. 길항제 또는 표준 참조로서 화학식 1의 화합물을 이용하여 시험관내 또는 생체내에서 분석을 수행하거나 생리적 반응을 유발시키는 방법은 본질적으로, 예컨대 미국 특허 5080139, 5696133, 5932431, 593255, 5935968, 5945279, 5945404, 5945410, 5945412, 5945448, 5952319, 5952371, 5955632, 5958710, 5958892, 5962443; 국제 공개 번호 WO 96/19458, WO 99/41257, WO 99/45930에 기술되어 있다. 화학식 1의 화합물을 포함하고 이들 방법의 실행에 적용된 복합체 또는 분석계는 본 발명의 양상으로서 포함된다.

화학식 1의 화합물은 통상적으로 생리적 반응에 영향을 미치는 한가지 이상의 생리적 리간드와 상호작용한다. 화학식 1의 화합물에 대하여 후보가 되는 결합 파트너의 동정을 촉진시키기 위하여, 후보가 되는 결합 파트너를 회수하는 수단으로서 지지체, 일반적으로 고체 지지체에 결합된 방사성 동위 원소 표지된 화학식 1의 화합물을 이용할 수 있다. 화학식 1의 화합물은, 예컨대 스테로이드 핵의 3-, 7-, 16- 또는 17-위치를 통해 지지체에 결합할 수 있다. 이러한 용도를 위한 결합제가 알려져 있고 호모이작용기성과 헤테로이작용기성 작용제를 포함하며, 이들 중 다수가 시판된다. 이용되는 링커는 통상적으로 약 2-20의 연계된 원자를 포함한다. 연계된 원자는 일반적으로 대부분의 탄소와, 한 개 이상의 탄소 원자를 대신하는 한 개, 두 개 또는 세 개의 산소, 황 또는 질소 원자를 포함한다. 후보가 되는 결합 파트너의 기원으로서 적절한 세포 또는 조직으로부터 제조한 cDNA 발현 라이브러리를 이용할 수 있다. 세포 또는 조직은 포유류 또는 척추 동물 숙주, 예컨대, 인간, 생쥐, 새, 영장류 또는 그밖의 기원, 예컨대 곤충(예컨대, 초파리), 그밖의 무척추 동물(예컨대, 효모, 박테리아, 미코플라즈마(*Mycoplasma*) 종, 플라스모듐(*Plasmodium*) 종, 테트라히메나(*Tetrahymena*) 종, 씨.엘레간스(*C.elegans*)) 또는 여기와 인용된 참조에서 나열한 그밖의 유기체군 또는 종에서 얻을 수 있다. 적절한 조직은, 간세포와 쿠퍼(Kupfer) 세포,

섬유 세포, 단핵 세포, 수지상 세포, 신장 세포와 조직, 신경 세포를 포함하는 뇌 또는 그밖의 중추 신경계 세포 또는 조직, 성상세포와 신경교세포, 말초 신경계 세포, 폐, 장, 태반, 유방, 난소, 고환, 심장 또는 심근 조직 또는 세포를 포함하는 근육, T-세포, B-세포, 골수 세포와 조직을 포함하는 백혈구 세포, 림프 조직 또는 유체 및 연골 세포를 포함하여, 피부, 간조직 또는 세포를 포함한다.

통상적으로 비-인간 기원으로부터 분리된 후보 결합 파트너는 화학식 1의 화합물에 대하여 유사한 결합 특성을 갖는 인간의 상동물을 가질 것이다. 후보가 되는 비-인간 결합 파트너는 따라서, 예컨대 인간의 상동물을 포함하는 용액으로부터 인간의 상동물을 침전시키기 위해 항혈청을 제조함으로써 또는, 알려져 있는 인간의 유전자 서열과 함께 후보가 되는 비 인간 결합 파트너의 서열을 비교함으로써 인간 상동물의 회수를 측정하는데 이용될 수 있다. 일단 후보가 되는 결합 파트너의 기원을 얻고, 이것을 표지된, 일반적으로 예컨대 ^{14}C 또는 ^{3}H 로 방사성 동위 원소 표지된 화학식 1의 화합물과 표지된 화학식 1의 화합물을 포함하는 복합체에 접촉시킬 수 있고, 예컨대 친화력 크로마토그래피 또는 항체 침전법을 이용하여 후보가 되는 결합 파트너를 회수한다. 복합체를 회수함으로써 적어도 부분적으로 정제된, 즉 최초의 후보 결합 파트너 기원 물질에서의 그 다량과 비교하여 후보가 되는 결합 파트너가, 예컨대 적어도 10-배 풍부한, 또는 적어도 100-배 풍부한 또는 적어도 500-배 풍부한, 후보 결합 파트너의 기원을 제공한다.

본 발명의 양상은 화학식 1의 화합물과 스테로이드 수용체, 혈청 스테로이드-결합 단백질(예컨대, 인간의 혈청 알부민, α_1 -산 글리코단백질, 성 호르몬-결합 글로불린, 테스토스테론-결합 글로불린, 코르티코스테로이드-결합 글로불린, 안드로겐 결합 단백질(레트)) 또는 그밖의 결합 파트너, 예컨대 전사 인자 또는 DNARS를 포함하는, 부분적으로 정제된(천연의 근원, 예컨대 세포 또는 세포 용해질과 비교하여 적어도 약 2 배 내지 약 10 배 정제된)복합체 또는 정제된(천연의 근원, 예컨대 세포 또는 세포 용해질과 비교하여 적어도 약 20 배 내지 약 5000 배 정제된)복합체(이 때 부분적으로 정제되거나 정제된 복합체가 이의로 분리됨)를 함유하는 조성물을 제공한다. 이들 조성물의 양상은 부분적으로 정제되거나 정제된 조성물을 한가지 이상의 세포, 한가지 이상의 조직, 혈장 또는 혈액과 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물을 포함한다.

그밖의 양상은 (a)화학식 1 화합물(들)을 세포 또는 세포 집단과 접촉시키고; (b)(i)결합 파트너와 화학식 1 화합물간 복합체, (ii)세포 또는 세포 집단의 증식, (iii)세포 또는 세포 집단의 분화, (iv)단백질 키나아제 C의 활성, (v)단백질 키나아제 C 기질의 인산화 정도, (vi)한가지 이상의 목표 유전자의 전사, (vii)스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드에 대한 세포 반응의 저해, (viii)스테로이드-유발 전사, 예컨대 글루코코르티코이드, 성 스테로이드의 저해, (ix)HIV LTR-추진 전사의 저해 중 한가지 이상을 측정하고; (c)단계 (b)에서 얻은 결과와 적절한 대조군을 임의로 비교하는 것으로 이루어지는 화학식 1 화합물의 생리적 활성을 측정하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 양상은 (i)결합 파트너가 스테로이드 수용체, 전사 인자 또는 DNARS인 방법, (ii)측정된 생리적 활성이 레트로바이러스, 간염 바이러스 또는 원생 동물의 기생충과 관련된 복제 또는 세포 병변 효과에 대한 화학식 1 화합물을 조절하는 활성인 방법, (iii)측정된 생리적 활성이 레트로바이러스, 간염 바이러스 또는 원생 동물의 기생충과 관련된 복제 또는 세포 병변 효과에 대한 화학식 1 화합물을 조절하는 활성이거나, 측정된 생리적 활성이 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호염기 세포, 호산구, 수지상 세포, 시노비오사이트, 미소 아교세포, 섬유 세포, 형질 전환된(신생물성) 세포, 바이러스 감염된 세포, 박테리아 감염된 세포 또는 기생충 감염된 세포를 포함하는 세포 또는 세포 집단의 대사(^{3}H -티미딘 섭취에 의한 방법 또는, 참조 또는 여기서 기술한 그밖의 분석)인 방법, 및 (iv)목표 유전자가 바이러스 유전자, 박테리아 유전자, 기생충 유전자, 암과 관련된 유전자인 방법, 예컨대 이 때 바이러스 유전자는 DNA 또는 RNA 폴리머라제 유전자, 역전사 효소 유전자, 외피 유전자, 프로테아제 유전자 또는 바이러스의 핵산 복제 또는 바이러스의 구성 유전자와 관련된 유전자인 것을 포함한다.

구체적인 방법은 스테로이드 수용체와 화학식 1의 화합물을 포함하는 복합체를 처리활성자(transactivator) 단백질에 접촉시키는 것으로 이루어지고, 그에 따라 스테로이드 수용체 단백질, 화학식 1의 화합물과 처리활성자 단백질을 포함하는 복합체를 형성하며 이 때 처리활성자 단백질은 (1)세포 또는 조직 추출물(예컨대, 핵, 핵을 포함하는 용해질 또는 세포(들) 또는 조직(들)로부터 얻은 핵이 없는 용해질), (2)부분적으로 정제되거나 정제된 세포 또는 조직 추출물, (3)조직 배양 중 세포(들), 또는 (4)대상물내 세포(들)에 존재하고, 어떠한 (1)-(4)는 임의로 복합체를 형성한 이후 그 발현 정도가 임의로 분석되는(본래의 유전자 또는 표준의 유전자 조작 기술에 의해 도입된)목표 유전자를 포함한다. 이들 중 몇몇 구체예에서, 처리활성자 단백질은 부분적으로 정제되거나 정제되고, 세포 또는 조직 추출물로 존재하거나, 부분적으로 정제되거나 정제된 세포 또는 조직 추출물이다. 처리활성자 단백질은 TIF-1, CBP/P300, TRIP1/SUG-1, RIP-140, SRC1a/P160 또는 TIF-2/GRIP-1일 수 있다. 이들 중 어떠한 구체예에서, 스테로이드 수용체 단백질, 화학식 1의 화합물과 처리활성자 단백질을 포함하는 복합체는 적절한 대조군과 비교하여 목표 유전자의 전사를 증가 또는 감소시킬 것이다(예컨대, 동일한 조건의 대조군이나 화학식 1의 화합물에 상응하는 어떠한 첨가 화합물을 결여시키거나, 또는 변경된 목표 유전자 발현을 측정하는데 대비되는 수준 기표 또는 기준이 되는 참조로서 그밖의 화합물(예컨대, 스테로이드 수용체와 결합한다고 알려진 스테로이드)이 이용된다). 이 방법에서, 목표 유전자는 병원체 유전자(예컨대, 바이러스, 박테리아, 기생충, 곰팡이, 효모) 또는 병리적 질병(자가면역성, 염증, 과증식)과 관련된 유전자일 수 있다.

화학식 1의 화합물은 세포 또는 조직내 생리적 활성을 조절하기 위해 스테로이드를 이용하는 특정한 방법에 이용하기 적절하다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물(들)은 특정한 스테로이드 수용체 또는 스테로이드 희규 수용체, 또는 대상물내 병리적 질병(들)과 관련된 그 아집단과 선택적으로 상호작용하는데 이용될 수 있고, 미국 특허 5668175에 본질적으로 기술되어 있다. 이러한 적용에서, 화학식 1의 화합물은 병리적 질병(스테로이드 호르몬 반응성 질병 상태)과 관련된 유전자 생성물(들)의 비정상적인 발현을 조절하기 위해 수용체에 대한 리간드로서 작용할 수 있다. 이러한 유전자는 보통 스테로이드 호르몬에 의해 조절된다. 그밖의 적용에서, 스테로이드 수용체 또는 스테로이드 희규 수용체 및 한가지 이상의 전사 인자(또는 공인자), 예컨대 AP-1 및/또는 DNA 서열(들)과 결합하는 리간드를 선택하는데 화학식 1의 화합물을 이용할 수 있고, 이것이 미국 특허 5643720에 본질적으로 기술된다. 유사하게, 화학식 1의 화합물이 미국 특허 5597693, 5639598, 5780220, 5863733 및 5869337에 기술한대로 본질적으로 이용될 수 있다. 이들 중 몇몇의 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)은 그 이용을 촉진하기 위해 표지화된다. 적절한 표지는 당해 분야에 알려져 있고, 방사성 동위 원소 표지(예컨대 ^{3}H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{131}I , ^{99}Tc 와 그밖의 할로겐 동위원소), 형광성 부분(예컨대, 플루오레세인, 레조루핀, 텍사스 레드, 로다민, BODIPY, 아릴술포네이트 시아닌), 화학 발광 부분(예컨대, 아크리디늄 에스테르), 금속 킬레이터, 비오틴, 아바딘, 웨타이드 태그(예컨대, 히스티딘 헥사머, 모노클로날 또는 폴리클로날 항체에 의해 인식된 웨타이드), 공유 교차결합성 부분을 포함한다. 종래의 방법에 따라 표지된 화합물을 제조한다.

면역계 세포(예컨대, NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 수지상 세포, 시노비오사이트, 미소 아교세포, 섬유 세포) 당 다양한 화합물의 생리적 효과, 예컨대 활성을 측정하는 적절한 방법은 Jakob 등, *J.Immunol.* 1998 161:3042-3049, Pierson 등, *Blood* 1996 87:180-189, Cash 등, *Clin.Exp.Immunol.* 1994 98:313-318, Monick 등, *J.Immunol.* 1999 162:3005-3012, Rosen 등, *Infect.Immunol.* 1999 67:1180-1186, Grunfeld 등, *J.Lipid Res.* 1999 40:245-252, Singh 등, *Immunol. Cell Biol.* 1998 76:513-519, Chesney 등, *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 1997 94:6307-6312, Verhasselt 등, *J.Immunol.* 1999 162:2569-2574, Avice 등, *J.Immunol.* 1999 162:2748-2753, Cella 등, *J.Exp.Med.* 1999 189:821-829, Rutalt 등, *Free Radical Biol. Med.* 1999 26:232-238, Akbari 등, *J.Exp.Med.* 1999 189:169-178, Hryhorenko 등, *Immunopharmacology* 1998 40:231-240, Fernvik 등, *Inflamm Res.* 1999 48:28-35, Cooper 등, *J.Infect.Dis.* 1999 179:738-742, Betsuyaku 등, *J.Clin.Invest.* 1999 103:825-832, Brown 등, *Toxicol.Sci.* 1998 46:308-316, Sibelius 등, *Infect.Immunol.* 1999 67:1125-1130에 기술되어 있다. 이러한 방법에 화학식 1의 화합물을 사용하는 것이 본 발명의 양상이며, 예컨대 화학식 1의 화합물과 스테로이드 수용체에 의해 그 발현이 조절되는 유전자에 대한 화학식 1 화합물의 생리적 효과를 측정할 수 있다.

구체예는 상기 기술한 어떠한 방법, 예컨대 방법 1을 포함하며, 이 때 세포 또는 생물계는 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 수지상 세포, 시노비오사이트, 미소 아교세포, 아교세포, 섬유 세포 또는 간세포를 포함하고, 임의로 한개 또는 두개의 복제된 스테로이드 수용체를 발현시키는 DNA 구조물을 포함한다. 본 방법은 세포에 대한 화학식 1 화합물의 효과를 대조군과 비교하여 임의로 분석한다. 대조군으로는 스테로이드 수용체에 대해 알려져 있는 촉진제 또는 길항제의 이용이 포함되고, 화학식 1의 화합물에 노출된 세포와 화학식 1의 화합물에 노출되지 않은 대조군 세포(일반적으로 처리된 세포로서 동일한 세포 종류)를 비교하게 된다. 반응, 예컨대 스테로이드 수용체의 활성을 대조군과 비교하여 종래의 분석에 따라 측정할 수 있다.

몇몇 경우, 화학식 1의 화합물은 세포내 한가지 이상의 유전자의 전사를 조절(증가 또는 감소)한다. 다른 경우, 화학식 1의 화합물은 대상물의 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 수지상 세포, 시노비오사이트, 미소 아교세포, 섬유 세포 중 한가지 이상에서 리소좀의 이동을 증가시킨다. 이러한 효과는 유전자의 전사를 조절하는데 작용하는 스테로이드 수용체, 예컨대 분석에 이용된 세포내 단백질 키나아제 C(PKC), 예컨대 PKC α , PKC β , PKC γ 또는 PKC ζ 의 활성을 야기시키는 스테로이드 수용체를 통해 직접 또는 간접적으로 조절된다.

그밖의 관련 구체예는 화학식 1의 화합물과 스테로이드 수용체, 혈청 스테로이드-결합 단백질(예컨대, 인간의 혈청 알부민, α 1-산 글리코단백질, 성 호르몬-결합 글로불린, 테스토스테론-결합 글로불린, 코르티코스테로이드-결합 글로불린, 안드로겐 결합 단백질(래트)) 또는 그밖의 결합 파트너, 예컨대 전사 인자 또는 DNARS를 포함하는 부분적으로 정제되거나 정제된 복합체를 함유하는 조성물에 관한 것이다. 이들 조성물의 한 양상은 부분적으로 정제되거나 정제된 조성물을 한 가지 이상의 세포, 한가지 이상의 조직, 혈장 또는 혈액에 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물을 포함한다.

또다른 구체예는 (a)화학식 1의 화합물(들)을 세포 또는 세포 집단에 접촉시키고; (b)(i)결합 파트너와 화학식 1 화합물간 복합체, (ii)세포 또는 세포 집단의 증식, (iii)세포 또는 세포 집단의 분화, (iv)단백질 키나아제 C의 활성, (v)단백질 키나아제 C 기질의 인산화 정도, (vi)한가지 이상의 목표 유전자의 전사, (vii)스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드에 대한 세포 반응의 저해, (viii)스테로이드-유발 전사, 예컨대 글루코코르티코이드, 성 스테로이드의 저해, (ix)HIV LTR-추진 전사

의 저해 중 한가지 이상을 측정하고; (c)단계 (b)에서 얻은 결과와 적절한 대조군을 임의로 비교하는 것으로 이루어지는 화학식 1 화합물의 생리적 활성을 측정하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 양상은 (i)결합 파트너가 스테로이드 수용체, 전사인자 또는 DNARS인 방법, (ii)측정된 생리적 활성이 레트로바이러스, 간염 바이러스 또는 원생 동물의 기생충과 관련된 복제 또는 세포 병변 효과에 대한 화학식 1 화합물의 조절 활성인 방법, (iii)측정된 생리적 활성이 레트로바이러스, 간염 바이러스 또는 원생 동물의 기생충과 관련된 복제 또는 세포 병변 효과에 대한 화학식 1 화합물을 조절하는 활성이거나, 측정된 생리적 활성이 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호염기 세포, 호산구, 수지상 세포, 시노비오사이트, 미소 아교세포, 섬유 세포, 형질 전환된(신생물성) 세포, 바이러스 감염된 세포, 박테리아 감염된 세포 또는 기생충 감염된 세포를 포함하는 세포 또는 세포 집단의 대사(^3H -티미딘 섭취에 의한 방법 또는, 참조 또는 여기서 기술한 그밖의 분석)인 방법, 및 (iv)목표 유전자가 바이러스 유전자, 박테리아 유전자, 기생충 유전자, 암과 관련된 유전자인 방법, 예컨대 이 때 바이러스 유전자는 DNA 또는 RNA 폴리머라제 유전자, 역전사 효소 유전자, 외피 유전자, 프로테아제 유전자 또는 바이러스의 핵산복제 또는 바이러스의 구성 유전자와 관련된 유전자인 것을 포함한다.

또 다른 구체예는 스테로이드 수용체와 화학식 1의 화합물을 포함하는 복합체를 처리활성자 단백질에 접촉시키는 것으로 이루어진 방법이고, 그에 따라 스테로이드 수용체 단백질, 화학식 1의 화합물과 처리활성자 단백질을 포함하는 복합체를 형성하며 이 때 처리활성자 단백질은 (1)세포 또는 조직 추출물(예컨대, 핵, 핵을 포함하는 용해질 또는 세포(들) 또는 조직(들)로부터 얻은 핵이 없는 용해질), (2)부분적으로 정제되거나 정제된 세포 또는 조직 추출물, (3)조직 배양 중 세포(들), 또는 (4)대상물내 세포(들)에 존재하고, 어떠한 (1)-(4)는 임의로 복합체를 형성한 이후 그 발현 정도가 임의로 분석되는(본래의 유전자 또는 표준의 유전자 조작 기술에 의해 도입된)목표 유전자를 포함한다. 이들 중 몇몇 구체예에서, 처리활성자 단백질은 부분적으로 정제되거나 정제되고, 세포 또는 조직 추출물로 존재하거나, 부분적으로 정제되거나 정제된 세포 또는 조직 추출물이다. 처리활성자 단백질은 TIF-1, CBP/P300, TRIP1/SUG-1, RIP-140, SRC1a/P160 또는 TIF-2/GRIP-1일 수 있다. 이들 중 어떠한 구체예에서, 스테로이드 수용체 단백질, 화학식 1의 화합물과 처리활성자 단백질을 포함하는 복합체는 적절한 대조군과 비교하여 목표 유전자의 전사를 증가 또는 감소시킬 것이다(예컨대, 동일한 조건의 대조군이나 화학식 1의 화합물에 상응하는 어떠한 첨가 화합물을 결여시키거나, 또는 변경된 목표 유전자 발현을 측정하는데 대비되는 수준 기표로서 그밖의 화합물(예컨대, 스테로이드 수용체와 결합한다고 알려진 스테로이드)이 이용된다). 이 방법에서, 목표 유전자는 병원체 유전자(예컨대, 바이러스, 박테리아, 기생충, 곰팡이, 효모) 또는 병리적 질병(자가면역성, 염증, 과증식)과 관련된 유전자일 수 있다.

여기서 기술한 방법을 수행하는 동안 관찰되는 생리적 효과는 일반적으로 두가지 이상의 성분을 포함하는 복합체를 형성한다고 예견된다. 이들 성분은 한가지 이상의 전사 인자 또는 전사의 공-조절자 또는 공-억압자 및 그들의 상동물과 이소형을 포함할 수 있다. 이들을 포함하는 인자와 복합체는 스테로이드 수용체 공활성자-1 군(SRC-1, SRC-1/혈청 반응 인자), NF-κB, NFAT, p300, CBP, p300/CBP, p300/CPB-관련 인자, SWI/SNF와 인간 및 다른 상동물, BRG-1, OCT-1/OAF, AP1, Ets, 안드로겐 수용체 관련 단백질 54(ARA54), 안드로겐 수용체 관련 단백질 55(RAR55), 안드로겐 수용체 관련 단백질 70(RAR70), RAC3/ACTR, CREB-결합 단백질(CPB), SRC-1a, 수용체 상호작용 단백질-140(RIP-140), 전사 인자 활성자 단백질-1, 활성 기능-2, 글루코코르티코이드 수용체-상호작용 단백질-1(GRIP-1), 수용체 상호작용 단백질-160(RIP-160), gal4D 병소의 억압자(SUG-1), 전사 매개 인자-1(TIF-1), 전사 매개 인자-2(TIF-2), SMRT, N-CoR, N-CoA-1, p/CIP, 스테로이드합성 인자-1(SF-1), p65(RelA) 및 인간의 매개 바이러스에 의해 코딩된 Vpr과 그 이소형 및 상동물의 일원이다. 화학식 1의 화합물과 스테로이드 수용체, 예컨대 SXR, PPARα, CAR-β, RXR 및/또는 PXR을 포함하는 복합체 중에 이들 인자 중 한가지 이상이 존재할 수 있다.

관련 구체예에서, 시험관내 포유류 세포에 대한 세포정지 효과를 발휘하는데 화학식 1의 화합물을 이용한다. 통상적으로 그러한 세포는 임파성 세포, 예컨대 임파성 세포(예컨대, 비장, 림프 조직 또는 절)에 풍부한 혈액 또는 기관으로부터 얻은 T-세포 개체, 또는 형질전환된 T-세포 라인이다. 이러한 활성으로 면역성 효과를 조절하는 화학식 1 화합물의 효능, 예컨대 Th1 면역 반응을 증가시키거나 Th2-관련 사이토킨 중 한가지 이상의 발현을 억압하는 효능을 평가한다. 따라서, 본 방법은 (a)화학식 1 화합물과 임파성 세포를 시험관에서 접촉시키고, (b)세포정지성 화합물을 동정하기 위해 화합물이 발휘한 세포 증식 억제 정도를 측정하며 (c)여기서 기술한 한가지 이상의 대상물의 면역 반응에 대한 화합물의 효과를 측정하기 위해, 예컨대 Th1 사이토킨 또는 세포 반응의 강화, 또는 Th2-관련 사이토킨 발현의 감소를 측정하기 위해 면역 억제된 대상물에 세포정지성 화합물을 임의로 투여하는 것으로 이루어진다. 통상적으로, 이러한 방법은 화학식 1 화합물의 농도 범위와 적절한 대조군, 예컨대 화학식 1의 화합물이 결여된 용매를 포함하는 알려진 세포정지성 작용제 또는 블랭크를 이용하여 수행된다. 본 화합물의 세포 정지성 효과를 측정하는 방법은 처리되거나 처리되지 않은 배양액에서 생존 가능한 세포수를 측정하거나, 처리되거나 처리되지 않은 배양액으로, 예컨대 ^3H -티미딘을 병합시켜 DNA 합성을 측정하는 것이다. 세포 성장 배지에서 통상적인 화학식 1의 농도 범위는, 고정된 세포수(예컨대, 약 0.4×10^5 내지 약 5×10^5)를 갖는 화합물의 별개의 약 4-6의 농도 이용시, 약 $0.1\mu\text{M}$ 내지 약 $100\mu\text{M}$ 이다. 화학식 1의 화합물은 세포 증식 억제를 관찰하기

위한 충분한 시간, 예컨대 약 16시간 내지 약 6일, 통상적으로 약 24-72시간 동안 조직 배양내 세포와 접촉한 채로 유지된다. 이 구체예에서, 유발된 화합물의 세포 정지 효과와 관련된, 스테로이드 수용체의 생리적 활성, 예컨대 PPAR α 활성을 임의로 조절할 수 있다.

몇몇 적용에서, 화학식 1의 화합물(들)은 감염 또는 질병과 관련된 한가지 이상의 증후를 개선시키는 것으로 보인다. 예를 들어, 레트로바이러스, 감염, 암 화학요법 또는 그밖의 원인으로 얻은 면역 억제된 대상물을 치료하는 것은 일반적으로 한 가지 이상의 관련 증후, 예컨대 체중 감소, 열, 빈혈증, 피로를 개선시키거나 이차 감염(들), 예컨대 HSV-1, HSV-2, 파필로마, 인간의 시토메갈로바이러스("CMV"), 뉴모시스티스(*Pneumocystis*)(예컨대, 피.카리니(*P. carinii*)) 또는 캔디다(*Candida*)(씨.알비칸스(*C. albicans*), 씨.크루세이(*C. krusei*), 씨.트로피칼리스(*C. tropicalis*)) 감염과 관련된 감염 증후를 감소시킨다. 또한 화학식 1의 화합물은 자가 이식한 골수 이식 또는 간세포 이식의 경우 면역계 회복을 촉진하는데 유용하다. 몇몇 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)을 여기서 기술한 비수성 액체 배합물로서 투여하거나, 고체 또는 액체 배합물(들)을 이용하여 여기서 기술한 간헐적인 투여 프로토콜에 따라 투여한다. 비교적 낮은 CD4 계수(예컨대, 약 10-200, 일반적으로 약 20-100), 한가지 이상의 부가적인 병원체 감염(HSV-1, HSV-2, HSV-6, HHV-8, CMV, HCV, HPV, 피.카리니(*P. carinii*) 또는 캔디다(*Candida*) 감염) 및 한가지 이상의 빈혈증, 피로, 카포시 육종, 열 또는 불수의 체중 감소(일반적으로 약 0.4 내지 약 5mg/kg/일) 중 한가지 이상을 포함하는 증후의 레트로바이러스 감염을 갖는 대상물의 경우, 화학식 1의 화합물(들)을 약 0.1 내지 약 10mg/kg/일(일반적으로 약 0.4 내지 약 5mg/kg/일)로 투여하면 약 1-4주 이내에 한가지 이상의 증후가 현저하게 개선된다. 다른 구체예에서, 바이러스 감염, 예컨대 CMV와 관련된 폐렴 또는 망막염, 엡스타인-바 바이러스와 관련된 비인강암종 또는 입안모양 백판증, 루벨라 바이러스와 관련된 점진적인 판세팔리티스 또는 당뇨병 또는 파르보바이러스 19와 관련된 용혈성 빈혈 중 골수형성부전발증과 관련된 것으로 보이는 질병을 갖는 대상물에 화학식 1의 화합물(들)을 투여한다.

구체적인 예에서, HCV에 감염된 환자가 약 20mg/mL의 BrEA를 포함하는 수성의 등장성 α -시클로넥스트린 또는 β -시클로넥스트린 배합물을 복용한다. 이 배합물은 일당 단일의 매일 투여 또는 두번의 보조 투여에 의해 정맥내로 운반된다. 환자는 4 내지 10일 동안 1 내지 10mg/kg/일을 복용하고, 이어서 5 내지 30일 동안 복용하지 않은 다음, 4 내지 10일 동안 시클로넥스트린 배합물을 다시 복용한다. 이 복용법을 일회, 이회 또는 그 이상 반복한다. HCV 감염에 대한 임상적 증표인, 예컨대 혈액 또는 혈장 중 바이러스의 핵산, 혈액 또는 혈장 중 간의 효소 수준(예컨대, AST/SGOT, ALT/SGPT, 알칼린 포스파타제)은 치료의 결과로서 일어난다. 이러한 환자에서, 표준의 항-HCV, 예컨대 인터페론 및/또는 리바비린의 처치(들)는 의사의 추천과 환자의 승인에 따라 임의로 시작되거나 지속될 수 있다. 이들 중 몇몇 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)을, 예컨대 신규한 화합물 자체인 화학식 1의 화합물(들)에 대한 경구 또는 비경구성 조성물 또는 배합물의 성분으로서 지속적으로 일당 투여한다. 또한 BrEA는 임의로, 예컨대 약 1 내지 4개월 동안 하루 걸러 한번씩 1-5mg/kg/일을 운반하는 실시예 1의 배합물, 또는 약 1 내지 4개월 동안 하루 걸러 한번씩 약 5-40mg/kg/일을 운반하는 경구용 배합물을 이용하여 전신적으로 투여된다.

여기서 기술한 어떠한 구체예에서, 화학식 1의 화합물(들)을 대상물(들)에 투여하기 전, 동안 또는 이후에 추가의 치료제를 임의로 투여할 수 있다. 예를 들어, 바이러스 또는 기생충 감염을 가지고 있어서 화학식 1의 화합물을 투여하는 중에 있는 대상물에, 예컨대 바이러스 감염에 대한 뉴클레오사이드 또는 말라리아에 대한 클로로퀸과 같은 그밖의 치료제를 또한 투여할 수 있다. 이러한 추가적인 치료는 통상적으로 대상물의 병리적 질병(들)에 대한 표준의 치료를 포함할 것이나, 또한 실험적인 또는 그밖의 치료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자의 의학적 상태를 보증하거나 의사의 추천에 따라 비타민(종합비타민, 개개의 비타민), 항산화제 또는 그밖의 작용제(비타민 E, 알로푸리놀), 영양 보조제(액체 단백질 또는 탄수화물제제) 또는 그밖의 치료제를 함께 투여할 수 있다. 이들 중 어떠한 부가적인 치료는 어떠한 화학식 1의 화합물, 예컨대 BrEA, 에스테르, 카바메이트, 카르보네이트 또는 그 아미노산 또는 펩타이드 캔쥬게이트의 투여와 함께, 여기서 기술한 어떠한 구체예대로 결부될 수 있다.

이러한 부가적인 치료는 당업자에게 명백하다. 이러한 치료는 치료되는 질병(들), 성분의 교차 반응성과 조합물의 약물 특성을 기초로 선택된다. 예를 들어, 인간 또는 그밖의 대상물에서 레트로바이러스의 감염을 치료할 때, 화학식 1의 화합물은 한 가지 이상의 역전사 효소 저해제, 프로테아제 저해제, 항생제 또는 진통제와 함께 결합된다. 적절한 화학식 1의 화합물은, 예컨대 화합물 그룹 1 내지 42-25-20-6과 여기서 기술한 다른 것들을 포함한다. 예가 되는 역전사효소 저해제는 AZT, 3TC, D4T, dDI, ddC, 아데포버 디피복실(adefovir dipivoxil), 9-[2-(R)-[[비스[[((이소프로포시카르보닐)옥시]메톡시]-포스피노일]메톡시]프로필]아데닌, (R)-9-[2-(포스포노메톡시)프로필]-아데닌과 아데포버이다. 예가 되는 프로테아제 저해제는 인디나버(indinavir), 넬피나버(nelfinavir), 리토나버(ritonavir), 크리시반(crixivan)과 세쿠아나버(sequanavir)이다. 융합 저해제, 예컨대 HIV 융합 저해제를 또한 이용할 수 있다. 호흡계 또는 다른 계의 바이러스 감염, 예컨대 간염 C 바이러스("HCV") 또는 인플루엔자 바이러스 감염(예컨대, 인플루엔자 A 또는 B)을 치료할 때, 본 발명의

조성물은 임의로 항바이러스제(γ -인터페론, 아만티딘, 리만타딘, 리바비린 또는 미국 특허 5763483(구체적으로 청구항 1과 2에서 기술한 화합물)과 5866601에 기술된 화합물), 점액 용해제, 거담제, 기관지 확장제, 항생제, 해열제 또는 진통제와 함께 사용된다.

몇몇 구체예에서, 감염의 진행을 지연시키고, 감염성 작용제의 복제 또는 전개를 방해하며 또는 한가지 이상의 관련 종후, 예컨대 체중 감소, 빈혈증 또는 이차 감염을 개선하기 위하여, 기생충 또는 박테리아 감염을 갖는 대상물에 화학식 1의 화합물(들)을 투여한다. 기생충은 말라리아 기생충, 수면병 기생충 및 위장 기생충과 관련 있는 기생충이다. 기생충과 박테리아는 위장내 기생충, 미포자충, 이소스포라, 크립토스포리디아(크립토스포리듐 파르븀(*Cryptosporidium parvum*)), 미코박테리움(*Mycobacterium*)(엠.아비움(*M.avium*)), 엠.보비스(*M.bovis*), 엠.레프라(*M.leprae*), 엠.투베르콜로시스(*M.tuberculosis*), 엠.뉴모니아(*M.pneumoniae*), 엠.페네트랜스(*M.penetrans*), 미코플라즈마(*Mycoplasma*)(엠.페르멘타스(*M.fermentans*), 엠.페네트랜스(*M.penetrans*), 엠.뉴모니아(*M.pneumoniae*)), 트리파노소마(*Trypanosoma*)(티.브루세이(*T.brucei*), 티.감비엔세(*T.gambiense*), 티.크루지(*T.cruzi*), 티.에반시(*T.evansi*)), 레이슈마니아(*Leishmania*)(엘.도노바니(*L.donovani*), 엘.메이저(*L.major*), 엘.브라질리엔시스(*L.braziliensis*)), 플라스모듐(*Plasmodium*)(피.팔시파룸(*P.falciparum*), 피.노울레시(*P.knowlesi*), 피.비박스(*P.vivax*), 피.베르게이(*P.berghei*)), 에를리치아(*Ehrlichia*)(이.캐나스(*E.canis*), 이.샤펜시스(*E.chaffeensis*), 이.파고시토필라(*E.phagocytophila*), 이.아퀴(*E.equi*), 이.센네츄(*E.sennetsu*), 바베시아 미크로티(*Babesia microti*), 헤모필루스(*Haemophilus*)(에이치.솜누스(*H.somnus*), 에이치.인플루엔자(*H.influenzae*)), 브루셀라(*Brucella*)(비.밀리텐시스(*B.militensis*), 비.아보르투스(*B.abortus*)), 바르토넬라(*Bartonella*)(비.헨셀라(*B.henselae*)), 보르데텔라(*Bordetella*)(비.브론치셉티카(*B.bronchiseptica*), 비.페르투스시스(*B.pertussis*)), 에스체리치아(*Escherichia*)(이.콜라이(*E.coli*)), 살모넬라(*Salmonella*)(에스.티파무리움(*S.typhimurium*)), 시겔라(*Shigella*)(에스.플렉스네리(*S.flexneri*)), 슈도모나스(*Pseudomonas*)(피.에어루지노사(*P.aeruginosa*)), 네이세리아(*Neisseria*)(엔.고노르호에아(*N.gonorrhoeae*), 엔.메닌기티디스(*N.meningitidis*)), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 스타필로코커스(*Staphylococcus*)(에스.아우레우스(*S.aureus*)), 리케챠(*Rickettsia*)(알.리케치이)(*R.rickettsii*), 예르시니아(*Yersinia*)(와이.엔테로콜리티카(*Y.enterocolitica*)), 레지오넬라 뉴모니아(*Legionella pneumonia*)와 리스테리아(*Listeria*)(엘.모노사이토게네스(*L.monocytogenes*))의 종, 군, 유전자형, 균주 또는 분리물을 포함한다.

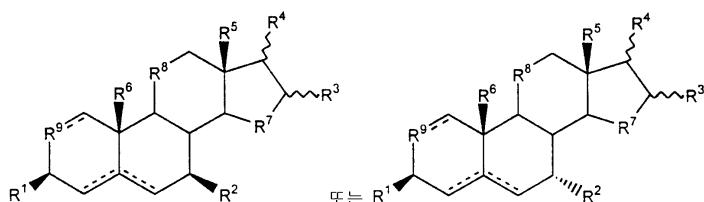
여기서 기술한 어떠한 용도 또는 적용을 위해 본 발명 중 한가지 이상의 간헐적인 투여 프로토콜 또는 여기서 기술한 한가지 이상의 액체 비-수성 배합물을 통상의 실험에 따라 적용시킬 수 있다. 신규한 화합물 자체인 화학식 1의 화합물(들)에서, 본 발명의 간헐적인 투여 프로토콜(들) 또는 그밖의 프로토콜에 따라, 예컨대 일당 단일 투여 또는 두번 이상의 보조 투여에 의해 매일 복용시킴으로써 본 화합물(들)을 대상물에 투여할 수 있다. 어떠한 화학식 1의 화합물에 추가하여, 예컨대 그 자체로서 신규한 한가지 이상의 화학식 1 화합물이 여기서 기술한 어떠한 고체 또는 액체 배합물로 존재할 수 있다. 이를 배합물과 투여 프로토콜은 여기서 기술한 어떠한 용도 또는 적용에 따라 통상의 실험에 의해 적용될 수 있다.

번호를 매기 구체예. 본 발명의 여러가지 양상과 관련된 당면 과제는 번호를 매긴 다음 구체예를 포함한다.

몇몇 양상에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 비-수성 액체 배합물을 관한 것이다. 실례가 되는 구체예는 다음과 같다.

1. 한가지 이상의 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물과 한가지 이상의 비수성 액체 부형제를 포함하는 조성물, 여기서 조성물은 약 3% v/v 미만의 물을 포함한다.

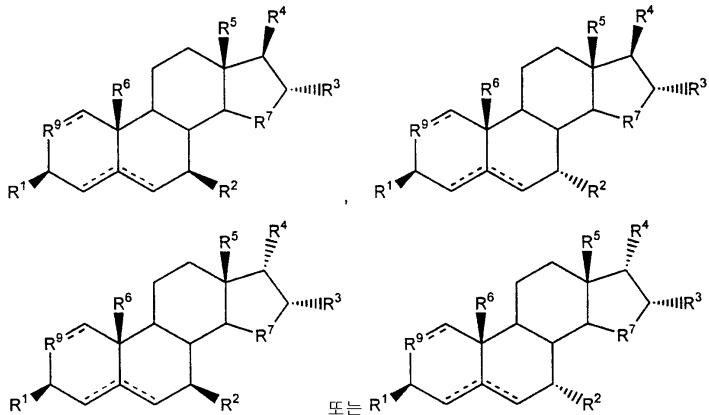
2. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는, 구체예 1의 조성물:



식 중, R⁷과 R⁹는 독립적으로 $-CHR^{10}-$, $-CH_2-$, $-CH=$, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이고, 이 때, R¹⁰은 $-OH$, $-SH$, C₁₋₁₀ 임의로 치환된 알킬, C₁₋₁₀ 임의로 치환된 알콕시, C₁₋₁₀ 임의로 치환된 알케닐 또는 C₁₋₁₀ 임의로 치환된 알키닐; 및 R⁸은 -

CH₂-, -O-, -S- 또는 -NH이며, 5(존재한다면), 8, 9 및 14 위치에 존재하는 수소 원자는 각각 α.α.α.α(즉, 5α, 8α, 9α, 14α), α.α.α.β, α.α.β.α, α.β.α.α, β.α.α.α, α.α.β.β, α.β.α.β, β.α.α.β, β.α.β.α, β.β.α.α, α.β.β.α, α.β.β.β, β.α.β.β, β.β.α.β, β.β.β.α 또는 β.β.β.β, 통상적으로 α.α.β.α 또는 β.α.β.α이다.

3. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는, 구체예 2의 조성물:



식 중, 5(존재한다면), 8, 9 및 14 위치에 존재하는 수소 원자는 각각 α.α.α.α, α.α.α.β, α.α.β.α, α.β.α.α, β.α.α.α, α.α.β.β, α.β.α.β, β.α.α.β, β.α.β.α, β.β.α.α, α.β.β.α, α.β.β.β, β.α.β.β, β.β.α.β 또는 β.β.β.β, 통상적으로 α.α.β.α 또는 β.α.β.α이다.

4. 화학식 1의 화합물이 한개, 두개, 세개 또는 네개 존재하는, 구체예 1, 2 또는 3의 조성물.

5. 조성물이 약 0.3% v/v 미만의 물을 함유하는, 구체예 1, 2, 3 또는 4의 조성물.

6. 한가지 이상의 비수성 액체 부형제가 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 벤질 벤조에이트 중 한개, 두개 또는 그 이상인, 구체예 1, 2, 3, 4 또는 5의 조성물.

7. 화학식 1의 화합물이 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5-안드로스탄-17-온, 16α-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스텐, 16α-브로모-3β,7α-디히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16α-브로모-3β,7α,17β-트리히드록시-5-안드로스텐, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스탄, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스텐, 16α-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β,17β-디히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β,17β-디히드록시-5-안드로스텐, 16β-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16β-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스텐-17-온, 16β-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16β-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스텐-17-온, 3β,7α-디히드록시에피안드로스테론, 3β,7β-디히드록시에피안드로스테론, 3β-히드록시-7-옥소에피안드로스테론인, 어떠한 구체예 1-6(구체예 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)의 조성물.

8. 화학식 1의 화합물이 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온인, 구체예 7의 조성물.

9. 조성물이 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 비수성 액체 부형제를 포함하는, 어떠한 구체예 1-8의 조성물.

10. 조성물이 세개 이상의 비수성 액체 부형제를 포함하는, 구체예 9의 조성물.

11. 화학식 1의 화합물이 조성물의 약 0.0001-99% w/v로 포함된, 어떠한 구체예 1-10의 조성물.

12. 조성물이 단위 복용량을 포함하는, 어떠한 구체예 1-11의 조성물.

13. 단위 복용량이 약 0.5-100mg/mL의 화학식 1 화합물을 포함하는, 구체예 12의 조성물.

14. 조성물이 약 1.0-60mg/mL의 화학식 1 화합물을 포함하는, 구체예 10의 조성물.

15. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스텐-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 14의 조성물.

16. 한가지 이상의 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜과 벤질 벤조에이트를 포함하는, 구체예 1의 조성물.

17. 조성물이 약 0.3% v/v 미만의 물을 포함하는, 구체예 16의 조성물.

18. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스텐-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 17의 조성물.

19. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 18의 조성물.

20. 추가로 알코올을 포함하는, 구체예 16의 조성물.

21. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스텐-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 20의 조성물.

22. 한가지 이상의 비수성 액체 부형제가 벤질 벤조에이트, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올 및 임의로 추가저적인 비수성 액체 부형제를 포함하는, 구체예 1의 조성물.

23. 조성물이 약 0.3% v/v 미만의 물을 포함하는, 구체예 22의 조성물.

24. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 β -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스텐-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 22 또는 23의 조성물.

25. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 24의 조성물.

26. 폴리에틸렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜 300 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 200인, 구체예 22, 23, 24 또는 25의 조성물.

27. 알코올이 폴리에틸렌 글리콜, 즉 폴리에틸렌 글리콜 300인, 구체예 26의 조성물.

28. 약 2.5-25% v/v 에탄올, 약 1-10% v/v 벤질 벤조에이트, 약 10-35% v/v 폴리에틸렌 글리콜 300, 약 40-65% v/v 프로필렌 글리콜과 약 2-60mg/mL 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온을 포함하는, 구체예 22 또는 23의 조성물.

28A. 약 0.1-10% v/v 벤질 벤조에이트, 약 0.1-10% v/v 벤질 알코올, 약 1-95% v/v 폴리에틸렌 글리콜 200, 약 1-95% v/v 프로필렌 글리콜과 약 2-60mg/mL 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온을 포함하는, 구체예 22, 23, 24, 25 또는 26의 조성물. 구체예 28A의 조성물은 약 2% v/v 벤질 벤조에이트, 약 2% v/v 벤질 알코올, 약 40% v/v 폴리에틸렌 글리콜 200, 약 51% v/v 프로필렌 글리콜(qs)과 약 50mg/mL 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온을 포함할 것이다.

29. 약 12.5% v/v 에탄올, 약 5% v/v 벤질 벤조에이트, 약 25% v/v 폴리에틸렌 글리콜 300, 약 57.5% v/v 프로필렌 글리콜과 약 50mg/mL 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온을 포함하는, 구체예 28의 조성물.

30. 추가로 국부적인 마취제를 포함하는, 어떠한 구체예 1-29의 조성물.

31. 국부적인 마취제가 프로카인, 벤조카인 또는 리도카인인, 구체예 30의 조성물.

32. 조성물이 용매 화합물, 혼탁액, 콜로이드, 겔 또는 앞서 말한 중 어느 조합을 포함하는, 어떠한 구체예 1-31의 조성물.

33. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물 및 첫번째 비수성 액체 부형제를 포함하는 조성물을 두번째 비수성 액체 부형제와 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물로서, 이 때 생성물이 약 3% 미만의 물과 그 염, 동족체, 배열상 이성질체 및 호변체를 포함한다.

34. 생성물이 약 0.3% 미만의 물을 포함하는, 구체예 33의 생성물.

35. 첫번째 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG300 또는 EPG200) 또는 프로필렌 글리콜인, 구체예 33 또는 34의 생성물.

36. 두번째 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG300 또는 EPG200) 또는 프로필렌 글리콜인, 구체예 33, 34 또는 35의 생성물.

38. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물 및 두개의 비수성 액체 부형제를 포함하는 조성물을 세번째 비수성 액체 부형제와 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물로서, 이 때 생성물이 약 3% 미만의 물과 그 염, 동족체, 배열상 이성질체 및 호변체를 포함한다.

39. 생성물이 약 0.3% 미만의 물을 포함하는, 구체예 38의 생성물.

40. 두개의 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG300 또는 EPG200), 프로필렌 글리콜, 벤질 벤조에이트 및 알코올(예컨대, 에탄올)에서 선택되는, 구체예 38 또는 39의 생성물.

41. 세번째 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG300 또는 EPG200), 프로필렌 글리콜, 벤질 벤조에이트 또는 알코올(예컨대, 에탄올)인, 구체예 38, 39 또는 40의 생성물.

42. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물 및 세개의 비수성 액체 부형제를 포함하는 조성물을 네번째 비수성 액체 부형제와 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물로서, 이 때 생성물이 약 3% 미만의 물과 그 염, 동족체, 배열상 이성질체 및 호변체를 포함한다.

43. 생성물이 약 0.3% 미만의 물을 포함하는, 구체예 42의 생성물.

44. 세개의 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG300 또는 EPG200), 프로필렌 글리콜, 벤질 벤조에이트 및 알코올(예컨대, 에탄올)에서 선택되는, 구체예 42 또는 43의 생성물.

45. 네번째 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG300 또는 EPG200), 프로필렌 글리콜, 벤질 벤조에이트 또는 알코올(예컨대, 에탄올)인, 구체예 42, 43 또는 44의 생성물.

46. 생성물을 낮춘 온도(약 4°C 내지 약 8°C) 또는 주위 온도로 약 30분 내지 약 2년 동안 저장하는, 어떠한 구체예 33-45의 생성물.

47. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물이 1, 2, 3 또는 4개의 화학식 1 화합물을 포함하는, 어떠한 구체예 33-46의 생성물.

48. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물이 한개의 화학식 1 화합물을 포함하는, 어떠한 구체예 33-46의 생성물.

49. 한가지 이상의 화학식 1의 화합물이 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16α-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스텐, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스탄, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스텐, 16α-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β,17β-디히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β,17β-디히드록시-5α-안드로스텐, 16β-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16β-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스텐-17-온, 16β-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스텐-17-온 및 16β-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스텐-17-온으로부터 선택되는, 어떠한 구체예 33-48의 생성물.

50. 화학식 1의 화합물이 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온인, 구체예 49의 생성물.

51. 약 2.5-25% v/v 에탄올, 약 1-10% v/v 벤질 벤조에이트, 약 10-35% v/v 폴리에틸렌 글리콜 300, 약 40-65% v/v 프로필렌 글리콜과 약 2-60mg/mL 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온을 포함하는, 구체예 49의 생성물.

52. 약 12.5% v/v 에탄올, 약 5% v/v 벤질 벤조에이트, 약 25% v/v 폴리에틸렌 글리콜 300, 약 57.5% v/v 프로필렌 글리콜과 약 50mg/mL 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온을 포함하는, 구체예 51의 생성물.

53. 추가로 국부적인 마취제를 포함하는, 어떠한 구체예 33-52의 생성물.

54. 국부적인 마취제가 프로카인, 벤조카인 또는 리도카인인, 52의 조성물.

55. 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물을 비수성 액체 부형제와 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물로서, 이 때 생성물이 약 3% v/v 미만의 물과 그 염, 동족체, 배열상 이성질체 및 호변체를 포함한다.

56. 생성물이 약 0.3% v/v 미만의 물을 포함하는, 구체예 55의 생성물.

57. 생성물을 낮춘 온도(약 4°C 내지 약 8°C) 또는 주위 온도로 약 1시간 내지 약 2년 동안 저장하는, 구체예 53의 생성물.

58. 첫번째 비수성 액체 부형제가 폴리에틸렌 글리콜, 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 벤질 벤조에이트인, 구체예 53의 생성물.

59. 화학식 1의 화합물이 생성물의 약 0.01% 내지 약 99% w/v로 포함된, 어떠한 구체예 33-58의 생성물.

60. 생성물이 단위 복용량을 포함하는, 어떠한 구체예 33-59의 조성물.

61. 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 0.5-70mg/mL 포함하는 용액 함유의, 구체예 60의 단위 복용량.

62. 한가지 이상의 화학식 1 화합물이 16α-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16α-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스텐, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스탄, 16α-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스텐, 16α-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β,17β-디히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β,17β-디히드록시-5α-안드로스텐, 16β-브로모-3β,7β,17β-트리히드록시-5α-안드로스탄, 16β-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온, 16β-브로모-3β-히드록시-5α-안드로스탄-17-온 또는 16β-브로모-3β,7β-디히드록시-5α-안드로스텐-17-온으로부터 선택되는, 어떠한 구체예 55-61의 생성물.

63. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 62의 생성물.

64. 한가지 이상의 화학식 1 화합물이 화합물 그룹 1 내지 21-10-6으로 지명된 그룹내 화합물 또는 한가지 이상의 화합물 종으로부터 선택되는, 어떠한 구체예 33-61의 생성물.

65. 병원체 감염 또는 악성 종양 또는 면역 억제 또는 비정상적인 질병, 예컨대, 억제된 Th1 면역 반응 또는 소망하지 않는 Th2 면역 반응을 겪는 대상물에 어떠한 구체예 1-64의 조성물 또는 생성물을 투여하는 것으로 이루어지는 방법.

66. 병원체 감염이 DNA 바이러스 감염 또는 RNA 바이러스 감염인, 구체예 65의 방법.

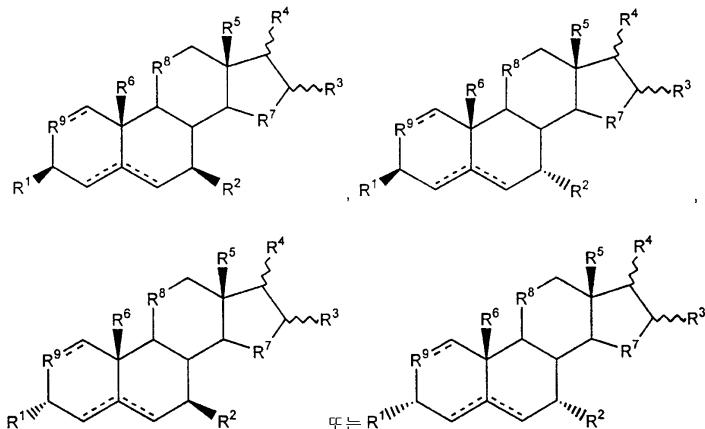
67. RNA 바이러스 감염이 레트로바이러스 감염 또는 간염 바이러스 감염인, 구체예 66의 방법.

68. 레트로바이러스 감염 또는 간염 바이러스 감염이 HIV, FIV, SIV, SHIV 또는 간염 C 바이러스 감염인, 구체예 67의 방법.

69. 병원체 감염이 세포내 기생충 감염인, 구체예 65의 방법.

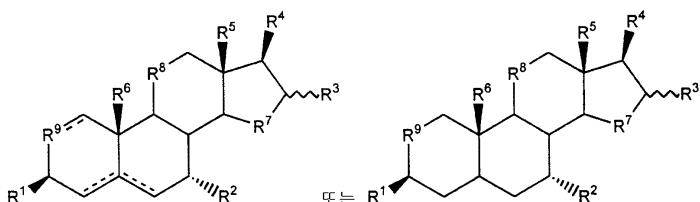
70. 세포내 기생충 감염이 말라리아 감염인, 구체예 69의 방법.

71. 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는, 구체예 65의 방법:



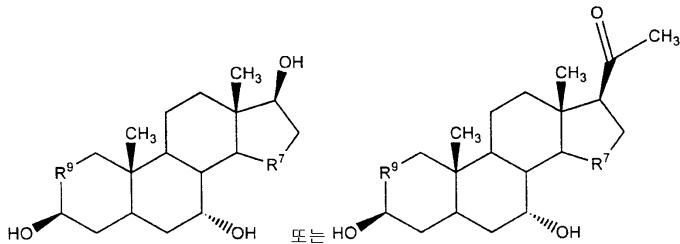
식 중, R⁷, R⁸과 R⁹ 중 한개, 두개 또는 세개가 -CH₂- 또는 -CH=이고, 5(존재한다면), 8, 9 및 14 위치에서 수소 원자의 배열이 각각 α . α . α . α , α . α . β , α . β . α , β . β . α , α . β . β , α . β . α . β , β . α . α . β , β . α . β . α , β . β . α . α , α . β . β . α , α . β . β . β , β . α . β . β , β . β . α . β , β . β . β . β 또는 β . β . β . β , 통상적으로 α . α . β . α 또는 β . α . β . α 이다.

72. 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는, 구체예 71의 방법:



73. R¹, R² 및 R⁴는 독립적으로 -OH, C2-C20 에스테르 또는 C1-C20 알콕시이고, R³은 -H이며, R⁷, R⁸ 및 R⁹ 중 두개 또는 세개는 -CH₂-인, 구체예 72의 방법.

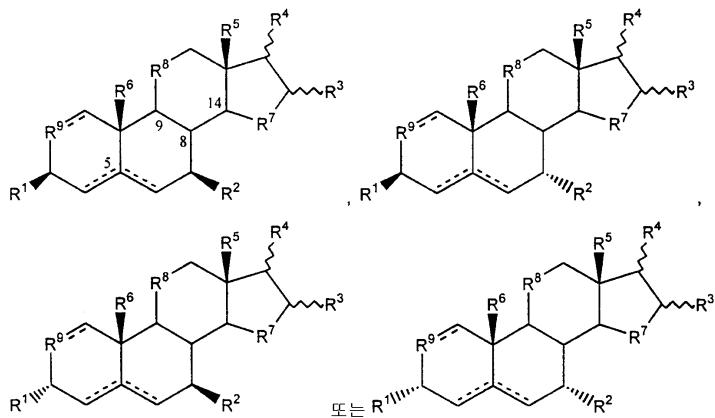
74. 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는, 구체예 72 또는 73의 방법:



75. 5(존재한다면), 8, 9 및 14 위치에서 수소 원자의 배열이 각각 $\alpha.\alpha.\beta.\alpha$ 또는 $\beta.\alpha.\beta.\alpha$ 인, 어떠한 구체예 71-74의 방법.

그 밖의 구체예에서, 화학식 1의 화합물은 신규한 화합물을 포함하고, 이들 중 몇몇이 번호를 매긴 다음의 구체예에서 기술된다.

1A. 다음 구조를 갖는 화학식 1의 화합물:



식 중, R^7 , R^8 과 R^9 은 독립적으로 선택되고, R^7 , R^8 과 R^9 중 한개, 두개 또는 세개는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}=$ 가 아니고, 5(존재한다면), 8, 9 및 14 위치의 수소 원자는 각각 $\alpha.\alpha.\alpha.\alpha$, $\alpha.\alpha.\alpha.\beta$, $\alpha.\alpha.\beta.\alpha$, $\alpha.\beta.\alpha.\alpha$, $\beta.\alpha.\alpha.\alpha$, $\alpha.\alpha.\beta.\beta$, $\alpha.\beta.\alpha.\beta$, $\beta.\alpha.\alpha.\beta$, $\beta.\alpha.\beta.\alpha$, $\beta.\beta.\alpha.\alpha$, $\alpha.\beta.\beta.\beta$, $\beta.\alpha.\beta.\beta$, $\beta.\beta.\alpha.\beta$, $\beta.\beta.\beta.\alpha$ 또는 $\beta.\beta.\beta.\beta$ 배열로 존재하며, 통상적으로 $\alpha.\alpha.\beta.\alpha$ 또는 $\beta.\alpha.\beta.\alpha$ 이다.

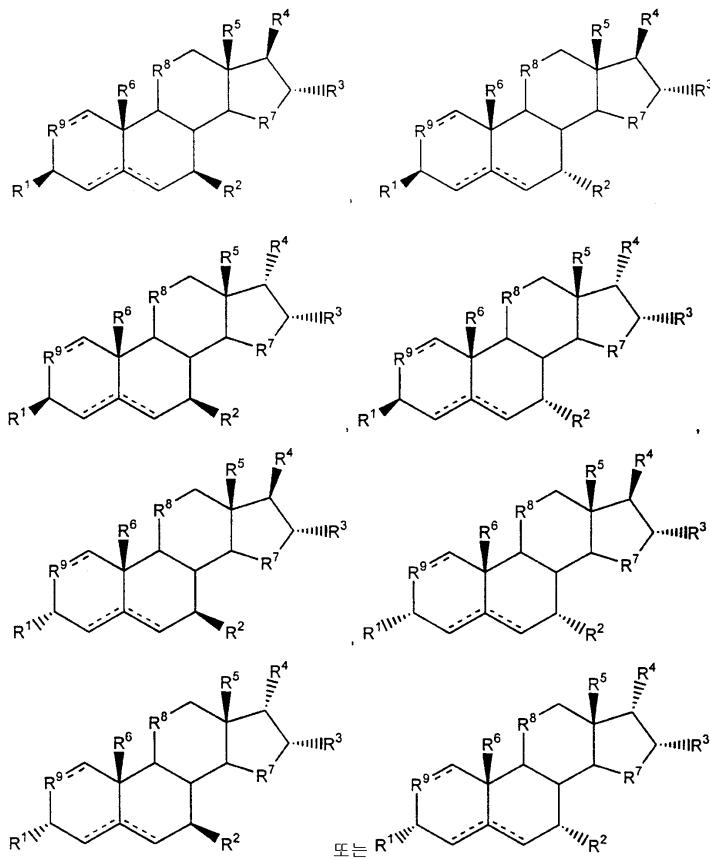
2A. R^8 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NH}-$ 인, 구체예 1A의 화합물.

3A. R^7 은 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^{10}-$, $-\text{O}-\text{CHR}^{10}-$ 또는 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 인, 구체예 1A 또는 2A의 화합물.

4A. R^8 또는 R^9 가 부재하는, 구체예 1A, 2A 또는 3A의 화합물.

5A. R^7 과 R^9 는 독립적으로 $-\text{CHR}^{10}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NH}-$ 이고, R^{10} 은 $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, C_{1-30} 유기 부분, C_{1-30} 에스테르, C_{1-10} 임의로 치환된 알킬, C_{1-10} 임으로 치환된 알콕시, C_{1-10} 임의로 치환된 알케닐 또는 C_{1-10} 임의로 치환된 알키닐인, 구체예 1A 또는 2A의 화합물.

6A. 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는, 구체예 1A, 2A, 3A, 4A 또는 5A의 화합물:

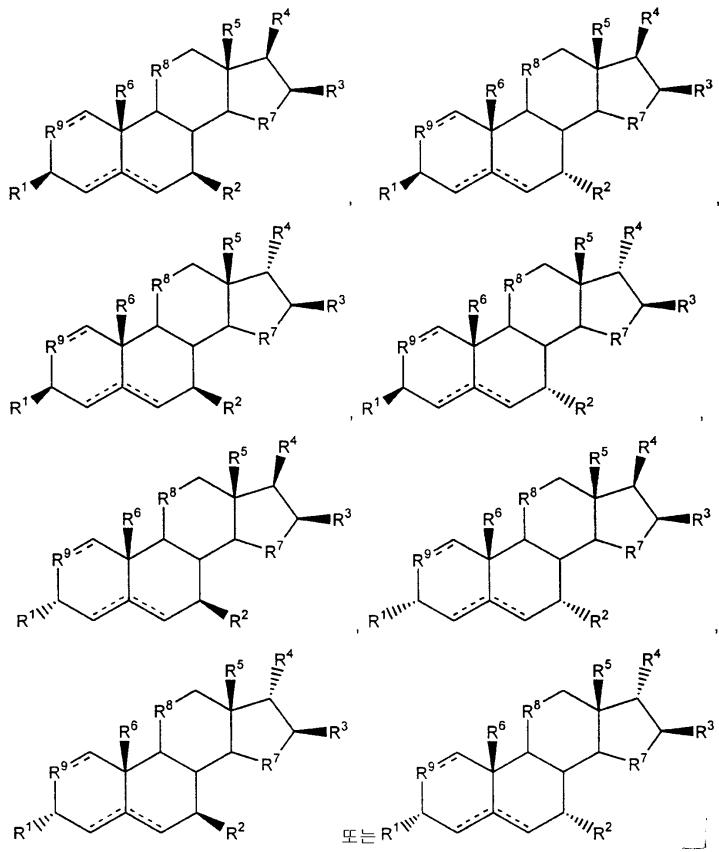


식 중, 5(존재한다면), 8, 9 및 14 위치의 수소 원자는 각각 a.a.a.a, a.a.a.β, a.a.β.a, a.β.a.a, β.a.a.a, a.a.β.β, a.β.a.β, β.a.a.β, β.a.β.a, β.β.a.a, a.β.β.β, β.a.β.β, β.β.a.β, β.β.β.a 또는 β.β.β.β 배열로 존재하며, 통상적으로 a.a.β.a 또는 β.a.β.a^o이다.

7A. R⁴는 -OH, =O, -SH, C₁₋₃₀ 에스테르 또는 C₁₋₃₀ 알콕시이고, 에스테르 또는 알콕시 부분은 한개, 두개 또는 그 이상의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환되며, 이는 -F, -Cl, -Br, -I, -O-, =O, -S-, -NH-, -OR^{PR}, -SR^{PR} 또는 -NHR^{PR}에서 임의로 선택되는, 구체예 6A의 화합물.

8A. R¹은 -OH, =O, -SH, C₁₋₃₀ 에스테르 또는 C₁₋₃₀ 알콕시이고, 에스테르 또는 알콕시 부분은 한개, 두개 또는 그 이상의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환되며, 이는 -F, -Cl, -Br, -I, -O-, =O, -S-, -NH-, -OR^{PR}, -SR^{PR} 또는 -NHR^{PR}에서 임의로 선택되는, 구체예 6A 또는 7A의 화합물.

9A. 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는, 구체예 1A, 2A 또는 3A의 화합물:



식 중, 5(존재한다면), 8, 9 및 14 위치의 수소 원자는 각각 a.a.a.a, a.a.a.β, a.a.β.a, a.β.a.a, β.a.a.a, a.a.β.β, a.β.a.β, β.a.a.β, β.a.β.a, β.β.a.a, a.β.β.a, a.β.β.β, β.a.β.β, β.β.a.β, β.β.β.a 또는 β.β.β.β이고, 통상적으로 a.a.β.a 또는 β.a.β.a이다.

10A. R^4 는 $-OH$, $=O$, $-SH$, C_{1-30} 에스테르 또는 C_{1-30} 알콕시이고, 에스테르 또는 알콕시 부분은 한개, 두개 또는 그 이상의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환되며, 이는 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-$, $=O$, $-S-$, $-NH-$, $-OR^{PR}$, $-SR^{PR}$ 또는 $-NHR^{PR}$ 에서 임의로 선택되는, 구체예 9A의 화합물.

11A. R^1 은 $-OH$, $=O$, $-SH$, C_{1-30} 에스테르 또는 C_{1-30} 알콕시이고, 에스테르 또는 알콕시 부분은 한개, 두개 또는 그 이상의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환되며, 이는 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-$, $=O$, $-S-$, $-NH-$, $-OR^{PR}$, $-SR^{PR}$ 또는 $-NHR^{PR}$ 에서 임의로 선택되는, 구체예 9A 또는 10A의 화합물.

12A. 어떠한 구체예 1A-11A의 화합물과 인체의 약리적 용도 또는 수의적 용도에 적절한 부형제, 예컨대 여기와 인용된 참조에서 기술한 부형제를 포함하는 조성물.

13A. 어떠한 구체예 1A-11A의 화합물과 인체의 약리적 용도 또는 수의적 용도에 적절한 부형제, 예컨대 여기와 인용된 참조에서 기술한 부형제를 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물.

14A. 감염, 면역억제성 질병, 악성 종양, 전암 상태의 질병과 관련된 한가지 이상의 증후를 예방 또는 치료, 또는 개선시키거나, 예컨대 여기와 인용된 참조에서 기술한 감염, 악성 종양 또는 면역 조절 악화에서 Th1 반응을 높이거나 Th2 반응을 낮추는 것과 같이, 면역 반응을 조절하는 약제를 제조하기 위한, 어떠한 구체예 1A-13A의 화합물, 조성물 또는 생성물의 용도.

15A. 감염이 바이러스의 감염(예컨대, HIV, HCV, 헤르페스바이러스, 토가바이러스, 인간의 파필로마 바이러스 감염 또는 여기와 인용된 참조에서 기술한 그밖의 감염), 박테리아의 감염(예컨대, 보렐리아(*Borrelia*) 종, 레지오넬라(*Legionella*) 종 또는 여기와 인용된 참조에서 기술한 그밖의 박테리아), 곰팡이 또는 효모 감염(예컨대, 캔디다(*Candida*) 종, 아스퍼자

러스(*Aspergillus*) 종 또는 여기와 인용된 참조에서 기술한 그밖의 효모) 또는 기생충 감염(예컨대, 말라리아 기생충, 위장의 선충, 윤충, 레이슈마니아(*Leishmania*) 종, 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*) 종, 톡소플라즈마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*), 스키스토소마(*Schistosoma*) 종, 스트롱길로이데스 스테르코랄리스(*Strongyloides stercoralis*) 또는 여기와 인용된 참조에서 기술한 그밖의 기생충)인, 구체예 14A의 용도.

16A. 화학식 1의 화합물은 어떠한 화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6에서 지명된 화합물이거나, 화학식 1의 화합물이 어떠한 화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6에서 기술한 어떠한 종에 속하는 종류인, 어떠한 구체예 1A-15A의 화합물, 조성물, 생성물 또는 용도.

그밖의 양상에서, 본 발명은 여기서 기술한 질병을 치료하는 적절한 투여법을 제공한다. 다음 구체예는 이들 방법 중 몇몇을 설명한다.

1B. 한가지 이상의 화학식 1 화합물(또는 화학식 1 화합물을 포함하는 조성물)을 대상물에 간헐적으로 투여하거나, 화학식 1의 화합물(들)(또는 화학식 1 화합물을 포함하는 조성물), 예컨대 상기 구체예 1-64와 1A-11A에서 기술한 화합물을 포함하여, 여기서 기술하거나 지명한 모든 화학식 1의 화합물을 대상물의 조직으로 운반하는 것으로 이루어지는 방법.

2B. 대상물은 감염, 과증식 장애, 히포증식 질병, 면역 억제 질병, 소망하지 않는 면역 반응을 갖거나, 이 때 대상물은 최근 외상, 수술 또는 구체예 1B의 방법 이외의 것인 치료상 처리를 겪었거나 짧게 겪게 되는, 구체예 1B의 방법.

3B. 면역 억제 질병 또는 소망하지 않는 면역 반응은 바이러스의 감염, 세포내 박테리아의 감염, 세포외 박테리아의 감염, 곰팡이 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물의 기생충, 다세포의 기생충, 자가면역 질병, 암, 전암, 화학 요법, 조사 치료, 면역억제성 치료, 항-감염제 치료, 상처, 화상, 면역억제성 분자의 존재, 위장의 염증 또는 앞서 말한 어떠한 조합과 관련되는, 구체예 2B의 방법.

4B. 대상물의 면역 억제 질병이 개선되거나 소망하지 않는 면역 반응(예컨대, Th2 반응)이 감소되며, 또는 대상물의 Th1 면역 반응이 개선되는, 구체예 3B의 방법.

5B. 대상물의 선천적인 면역성, 특정한 면역성 또는 두가지 모두가 개선되는, 구체예 3B의 방법.

6B. 대상물의 선천적인 면역성이 개선되는, 구체예 5B의 방법.

7B. 대상물의 특정한 면역성이 개선되는, 예컨대 대상물의 Th2 면역 반응이 감소하거나 대상물의 Th1 면역 반응이 강화되는, 구체예 6B의 방법.

8B. 한가지 이상의 화학식 1 화합물(들)을,

(a)한가지 이상의 화학식 1 화합물을 적어도 2일 동안 일당 적어도 한번 대상물에 투여하고;

(b)적어도 1일 동안 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 대상물에 투여하지 않고;

(c)한가지 이상의 화학식 1 화합물을 적어도 2일 동안 일당 적어도 한번 대상물에 투여하고;

(d)임의로 단계 (a), (b)와 (c)를 한번 이상 또는 변화시킨 단계 (a), (b)와 (c)를 한번 이상 반복시키는 단계로 이루어지는 투여 양생법에 따라 투여하는, 구체예 2B의 방법.

9B. 단계 (c)는 단계 (a)와 동일한 투여법을 포함하는, 구체예 8B의 방법.

10B. 투여 양생법 중 단계 (a)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 일당 1회, 일당 2회, 일당 3회 또는 일당 4회 투여하는 것을 포함하는, 구체예 9B의 방법.

11B. 투여 양생법 중 단계 (a)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 일당 1회 또는 일당 2회 투여하는 것을 포함하는, 구체예 10B의 방법.

12B. 단계 (a)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 3일 내지 약 24일 동안 투여하는 것을 포함하는, 구체예 10B의 방법.

13B. 단계 (a)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 4일 내지 약 12일 동안 투여하는 것을 포함하는, 구체예 12B의 방법.

14B. 단계 (a)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 4일 내지 약 8일 동안 투여하는 것을 포함하는, 구체예 13B의 방법.

15B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 3일 내지 약 120일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 14B의 방법.

16B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 4일 내지 약 60일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 15B의 방법.

17B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 5일 내지 약 30일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 16B의 방법.

18B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 8일 내지 약 60일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 16B의 방법.

19B. 단계 (a), (b)와 (c)를 약 4회 이상 반복하는, 구체예 15B의 방법.

20B. 단계 (a), (b)와 (c)를 약 5회 내지 약 25회 반복하는, 구체예 15B의 방법.

21B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 2개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 15B의 방법.

22B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 12개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 15B의 방법.

23B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 3일 내지 약 120일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 8B의 방법.

24B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 4일 내지 약 60일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 23B의 방법.

25B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 5일 내지 약 30일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 24B의 방법.

26B. 단계 (b)는, 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 약 8일 내지 약 60일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 23B의 방법.

27B. 단계 (d)는, 단계 (a), (b)와 (c)를 한번 이상 반복시키는 것을 포함하는, 구체예 8B의 방법.

28B. 단계 (d)는, 단계 (a), (b)와 (c)를 약 3회 내지 약 25회 반복시키는 것을 포함하는, 구체예 27B의 방법.

29B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 2개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 1B의 방법.

30B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 12개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 29B의 방법.

31B. 면역 억제 질병 또는 소망하지 않는 면역 반응은 바이러스의 감염, 세포내 박테리아의 감염, 세포외 박테리아의 감염, 곰팡이 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물의 기생충, 다세포의 기생충, 자가면역 질병, 암, 전암, 화학 요법, 조사 치료, 면역억제성 치료, 항-감염제 치료, 상처, 화상, 면역억제성 분자의 존재, 위장의 염증 또는 앞서 말한 어떠한 조합과 관련되는, 어떠한 구체예 8B-30B의 방법.

32B. 대상물의 면역 억제 질병을 개선시키거나 소망하지 않는 면역 반응을 감소시키는, 구체예 31B의 방법.

33B. 대상물의 선천적인 면역성, 특정한 면역성 또는 두가지 모두가 개선되는, 구체예 32B의 방법.

34B. 대상물의 선천적인 면역성이 개선되는, 구체예 33B의 방법.

35B. 대상물의 특정한 면역성이 개선되는, 구체예 34B의 방법.

36B. 단계 (c)가 단계 (a)보다 단기간의 투여 양생법을 포함하는, 구체예 8B의 방법.

37B. 단계 (a)는, 화학식 1 화합물을 7일 내지 약 24일 동안 투여하는 것을 포함하는, 구체예 36B의 방법.

38B. 단계 (c)는, 화학식 1 화합물을 4일 내지 약 12일 동안 투여하는 것을 포함하는, 구체예 37B의 방법.

39B. 단계 (b)는, 화학식 1 화합물을 약 3일 내지 약 120일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 38B의 방법.

40B. 단계 (b)는, 화학식 1 화합물을 약 4일 내지 약 60일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 39B의 방법.

41B. 단계 (b)는, 화학식 1 화합물을 약 5일 내지 약 30일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 40B의 방법.

42B. 단계 (d)는, 단계 (a), (b)와 (c)를 한번 이상 반복시키는 것을 포함하는, 구체예 36B의 방법.

43B. 단계 (d)는, 단계 (a), (b)와 (c)를 약 3회 내지 약 25회 반복시키는 것을 포함하는, 구체예 42B의 방법.

44B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 2개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 36B의 방법.

45B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 12개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 44B의 방법.

46B. 면역 억제 질병 또는 소망하지 않는 면역 반응은 바이러스의 감염, 세포내 박테리아의 감염, 세포외 박테리아의 감염, 곰팡이 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물의 기생충, 다세포의 기생충, 자가면역 질병, 암, 전암, 화학 요법, 조사 치료, 면역억제성 치료, 항-감염제 치료, 상처, 화상, 면역억제성 분자의 존재, 위장의 염증 또는 앞서 말한 어떠한 조합과 관련되는, 어떠한 구체예 36B-45B의 방법.

47B. 대상물의 면역 억제 질병을 개선시키거나 소망하지 않는 면역 반응을 감소시키는, 구체예 46B의 방법.

48B. 대상물의 선천적인 면역성, 특정한 면역성 또는 두가지 모두가 개선되는, 구체예 47B의 방법.

49B. 대상물의 선천적인 면역성이 개선되는, 구체예 48B의 방법.

50B. 대상물의 특정한 면역성이 개선되는, 구체예 48B의 방법.

51B. 단계 (c)가 단계 (a)보다 긴 투여 기간을 포함하는, 구체예 8B의 방법.

52B. 단계 (a)는, 화학식 1 화합물을 7일 내지 약 24일 동안 투여하는 것을 포함하는, 구체예 51B의 방법.

53B. 단계 (c)는, 화학식 1 화합물을 4일 내지 약 12일 동안 투여하는 것을 포함하는, 구체예 52B의 방법.

- 54B. 단계 (b)는, 화학식 1 화합물을 약 3일 내지 약 120일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 53B의 방법.
- 55B. 단계 (b)는, 화학식 1 화합물을 약 4일 내지 약 60일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 54B의 방법.
- 56B. 단계 (b)는, 화학식 1 화합물을 약 5일 내지 약 30일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는, 구체예 55B의 방법.
- 57B. 단계 (d)는, 단계 (a), (b)와 (c)를 한번 이상 반복시키는 것을 포함하는, 구체예 51B의 방법.
- 58B. 단계 (d)는, 단계 (a), (b)와 (c)를 약 3회 내지 약 25회 반복시키는 것을 포함하는, 구체예 57B의 방법.
- 59B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 2개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 51B의 방법.
- 60B. 단계 (a), (b)와 (c) 그리고 단계 (a), (b)와 (c)의 반복이 약 12개월 이상의 기간에 걸쳐 일어나는, 구체예 59B의 방법.
- 61B. 면역 억제 질병 또는 소망하지 않는 면역 반응은 바이러스의 감염, 세포내 박테리아의 감염, 세포외 박테리아의 감염, 곰팡이 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물의 기생충, 다세포의 기생충, 자가면역 질병, 암, 전암, 화학 요법, 조사 치료, 면역억제성 치료, 항-감염제 치료, 상처, 화상, 면역억제성 분자의 존재, 위장의 염증 또는 앞서 말한 어떠한 조합과 관련되는, 어떠한 구체예 51B-60B의 방법.
- 62B. 대상물의 면역 억제 질병을 개선시키거나 소망하지 않는 면역 반응을 감소시키는, 구체예 61B의 방법.
- 63B. 대상물의 선천적인 면역성, 특정한 면역성 또는 두가지 모두를 개선시키거나, Th1 면역 반응을 개선시키고 혹은 대상물의 Th2 면역 반응을 감소시키는, 구체예 62B의 방법.
- 64B. 단계 (a), (b)와 (c)의 변형은, 단계 (a), (b)와 (c)의 첫번째 투여 양생법을 일회, 이회 또는 삼회 반복하고, 이어서 단계 (a'), (b')와 (c')의 한가지 이상의 두번째 투여 양생법을 수행(이 때 두번째 투여 양생법 중 한가지 이상의 (a'), (b')와 (c') 단계들은 첫번째 투여 양생법에 상응하는 단계들보다 길다)하는 것인, 구체예 8B의 방법.
- 65B. 단계 (a), (b)와 (c)의 변형은, 단계 (a), (b)와 (c)의 첫번째 투여 양생법을 일회, 이회 또는 삼회 반복하고, 이어서 단계 (a'), (b')와 (c')의 한가지 이상의 두번째 투여 양생법을 수행(이 때 두번째 투여 양생법 중 한가지 이상의 (a'), (b')와 (c') 단계들은 첫번째 투여 양생법에 상응하는 단계들보다 짧다)하는 것인, 구체예 8B의 방법.
- 66B. 한가지 이상의 화학식 1 화합물(들)을 에어로졸로서 경구, 근육내, 정맥내, 피하, 국소, 질, 직장, 두개내, 진피내적으로, 또는 구강 경로에 의해 투여하는, 구체예 1B-67B의 방법.
- 67B. 한가지 이상의 화학식 1 화합물(들)이 고체로서 우세하게 고체 배합물 중에 존재하거나, 한가지 이상의 화학식 1 화합물(들)이 용매 화합물, 콜로이드 또는 혼탁액로서 우세하게 액체 배합물 중에 존재하거나, 한가지 이상의 화학식 1 화합물(들)이 젤, 크림 또는 연고로 존재하는, 구체예 66B의 방법.
- 68B. 대상물의 바이러스의 감염, 세포내 박테리아의 감염, 세포외 박테리아의 감염, 곰팡이 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물의 기생충, 다세포의 기생충, 자가면역 질병, 암, 전암, 화학 요법, 조사 치료, 면역억제성 치료, 항-감염제 치료, 상처, 화상, 또는 면역억제성 분자의 존재, 위장의 염증 또는 앞서 말한 어떠한 조합이, (a) DNA 바이러스 감염 또는 RNA 바이러스 감염(HSV, CMV, HBV, HCV, HIV, SHIV, SIV); (b)미코플라즈마 감염, 리스테리아(*Listeria*) 감염 또는 미코박테리움(*Mycobacterium*) 감염; (c)세포외 박테리아 감염; (d)곰팡이 감염; (e)효모 감염(캔디다(*Candida*), 크립토코커스(*Cryptococcus*)); (d)원생 동물(말라리아, 레이슈마니아, 크립토스포리듐, 톡소플라즈모시스, 뉴모사이스티스); (e)다세포의 기생충; (f)자가면역 질병(SLE, RA, 당뇨병); (g)암(예컨대, 난소, 유방, 고환, 신경교종에서 선택되는 고형암; 림프종, 백혈병, 결장암, 육종에서 파종된 암); (h)전암; (i)화학 요법(아드리아마이신, 시스플라틴, 미토마이신 C); (j)조사 치료; (k)면역 억제성 치료; (l)항-감염제 치료; (m)부상(외과술 또는 기타); (n)1도, 2도 또는 3도 화상; (o)면역 억제성 분자; (p)위장의 염증(과민성 대장, 크로병, 만성 설사); 또는 (q)(a) 내지 (p)의 어떠한 조합인, 어떠한 구체예 2B-67B의 방법.
- 69B. RNA 바이러스 감염이 레트로바이러스의 감염 또는 간염 바이러스 감염인. 구체예 68B의 방법.

70B. 한가지 이상의 화학식 1 화합물이 한개의 화학식 1 화합물인, 구체예 68B 또는 69B의 방법.

71B. 한가지 이상의 화학식 1 화합물(들)이, (a)한가지 이상의 비수성 액체 부형제, 이 때 조성물은 약 3% v/v 미만의 물을 함유하고; (b)약리적으로 허용되는 부형제를 포함하는 고체; 또는 (c)한가지 이상의 액체 부형제(이 때 조성물은 약 3% v/v 미만의 물을 함유)를 포함하는 조성물로 존재하는, 구체예 70B의 방법.

72B. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 68B 또는 71B의 방법.

73B. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온인, 구체예 72B의 방법.

74B. 화학식 1의 화합물이 한가지 이상의 어떠한 화학식 1의 화합물을 제외시키는, 구체예 1B-73B의 방법.

75B. 한가지 이상의 화학식 1 화합물을 대상물(예컨대, 바이러스 감염에 의한 불수의 체중 감소, 위장 감염, 화학 요법, 식욕 감퇴)에 간헐적으로 투여하는 것으로 이루어지는, 대상물에서 불수의 체중 감소, 경구 병소, 피부 병소, 기회 감염, 설사 또는 피로를 치료하는 방법.

76B. 대상물이 면역 억제성 질병을 갖는, 구체예 75B의 방법.

77B. 대상물이 인간인, 구체예 76B의 방법.

78B. 대상물이 1일 내지 18연령(예컨대, 1개월 내지 6세)의 인간인, 구체예 77B의 방법.

79B. 대상물의 특정한 면역성이, 대상물의 병리적 질병을 갖지 않는 통상적인 비교 대조군 대상물과 비교하여 손상된 채로 남아있는, 어떠한 구체예 75B-78B의 방법.

80B. 한가지 이상의 투여를 진행(예컨대, 1주 내지 약 2주 이상 투여)하는 동안 대상물의 CD4 세포 계수가 현저하게 증가하지 않는, 구체예 79B의 방법.

81B. 대상물의 CD4 세포 계수가 약 20 내지 약 100 CD4 $^{+}$ 세포/mm 3 또는 약 20 내지 약 75 CD4 $^{+}$ 세포/mm 3 인, 청구항 80B의 방법.

82B. 대상물은 병원균(들)에 감염되거나 악성 종양을 갖고, 이 병원균(들) 또는 악성 종양은, 화학식 1 화합물(들) 이외의 치료제(들)로 치료한 대상물의 약 50% 이상에서 측정가능한 내성이 전개되는 정상적인 시간을 넘어서까지 화학식 1의 화합물에 대해 내성을 갖지 않는, 어떠한 구체예 1B-81B의 방법.

83B. 병원성 감염이 HIV, SIV, SHIV 또는 HCV 감염인, 구체예 82B의 방법.

84B. 화학식 1의 화합물이 한가지 이상의 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄, 16 α -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐, 16 α -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β ,17 β -트리히드록시-5 α -안드로스탄, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스텐-17-온, 16 β -브로모-3 β ,7 β -디히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 또는 생리적으로 허용되는 에스테르, 카르보네이트, 카바메이트, 아미노산 컨쥬게이트 또는 그 웹 타이드 컨쥬게이트인, 구체예 82B 또는 83B의 방법.

85B. 화학식 1의 화합물이 16 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -안드로스탄-17-온 또는 생리적으로 허용되는 에스테르, 카르보네이트, 카바메이트, 아미노산 컨쥬게이트 또는 그 웹타이드 컨쥬게이트인, 구체예 84B의 방법.

86B. 화학식 1의 화합물은 어떠한 화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6에서 지명된 화합물이거나, 화학식 1의 화합물이 어떠한 화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6에서 기술한 어떠한 종에 속하는 종류인, 어떠한 구체예 1B-85B의 방법.

그밖의 구체예에서, 본 발명은 대상물의 면역 세포 또는 면역 반응을 조절하는 방법을 제공한다. 번호를 매긴 다음의 구체예는 이들 방법 중 몇몇을 기술한다.

1C. 상기 구체예 1-64와 1A-11A에서 기술한 화합물을 포함하여, 여기서 설명하거나 기술한 어떠한 화학식 1의 화합물을 포함하는 화학식 1의 화합물(들)을 대상물에 투여하는 것으로 이루어지는, 대상물의 선천적인 면역성을 조절하거나 대상물의 Th1 면역 반응을 개선시키고 혹은 대상물의 Th2 면역 반응을 감소시키는 방법.

2C. 대상물의 선천적인 면역성을 개선시키는, 구체예 1C의 방법.

3C. 대상물은 선천적인 면역성 억제 질병, 억압된 Th1 면역 반응 또는 소망하지 않는 Th2 면역 반응을 겪고 있는 것인, 구체예 1C 또는 2C의 방법.

4C. 선천적인 면역성 억제 질병, 억압된 Th1 면역 반응 또는 소망하지 않는 Th2 반응은 바이러스의 감염, 세포내 박테리아의 감염, 세포외 박테리아의 감염, 곰팡이 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물의 기생충, 다세포의 기생충, 자가면역 질병, 암, 전암, 화학 요법, 조사 치료, 면역억제성 치료, 항-감염제 치료, 상처, 화상, 또는 면역억제성 분자의 존재 또는 앞서 말한 어떠한 조합과 관련된 것인, 구체예 3C의 방법.

5C. 대상물의 Th1 면역 반응을 개선시키는, 어떠한 구체예 1C-3C의 방법.

6C. 대상물의 Th2 면역 반응을 감소시키는, 구체예 1C의 방법.

7C. 대상물이 소망하지 않는 면역 반응(예컨대, 자가면역 질병, SLE, 당뇨병)을 포함하는 질병을 갖는, 구체예 6C의 방법.

9C. 대상물이 척추 동물, 포유류, 영장류 또는 인간인, 구체예 6C 또는 7C의 방법.

10C. 척추 동물, 포유류, 영장류 또는 인간의 특정한 면역성 조절은 (i)시험관 또는 생체내에서 바이러스 감염 또는 악성 세포에 대한 CTL 또는 Th1 반응의 강화, (ii)수지상 세포 또는 수지상 세포 전구체에 의해 항원의 제공 또는 생리적 활성의 강화, 또는 (iii)바이러스-감염 또는 악성 세포의 사멸 강화인, 구체예 9의 방법.

11C. 척추 동물은 인간이고, 바이러스 감염은 HIV 감염이며, CTL 또는 Th1 반응은 한가지 이상의 HIV의 구역 단백질 또는 HIV의 gp 120에 대한 반응을 강화시키는 것인, 10C의 방법.

12C. 예컨대, 치료하지 않은 대조군과 비교하여 강화된 ^3H -티미딘 섭취 또는 순환하는 세포 종류의 수 증가 또는 하나의 조직 또는 구획으로부터 다른 조직 또는 구획(예컨대, 혈액, 림프절, 비장 또는 흉선)으로의 증명할 수 있는 세포 종류의 이동에 의해 측정한대로, 대상물의 Th1 세포, 종양-침윤성 림프구(TIL 세포), NK 세포, 말초 혈액 림프구, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 수지상 세포 또는 섬유 세포를 활성화하는, 구체예 1C, 4C, 10C 또는 11C의 방법.

13C. 화학식 1의 화합물(들)이 대상물의 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 수지상 세포 또는 섬유 세포내에서 활성화되는(예컨대, 단백질 키나아제 C 활성의 증가 또는, 스테로이드 수용체 또는 희규 핵의 호르몬 수용체의 조절에 의해 측정한대로) 한가지 이상의 유전자의 전사를 조절하는, 구체예 1C, 4C, 10C, 11C 또는 12C의 방법.

14C. 화학식 1의 화합물(들)이 대상물의 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 수지상 세포 또는 섬유 세포 중 한가지 이상에서 리소좀의 이동을 강화시키는, 구체예 1C의 방법.

15C. 화학식 1의 화합물(들)이 대상물의 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 수지상 세포 또는 섬유세포(예컨대, PKC α , PKC β , PKC γ 및 PKC ζ) 중 한가지 이상에서 단백질의 키나아제 C 활성을 강화시키는, 구체예 1C의 방법.

16C. 화학식 1의 화합물과 스테로이드 수용체, 혈청 스테로이드-결합 단백질(예컨대, 인간의 혈청 알부민, α 1-산 글리코단백질, 성 호르몬-결합 글로불린, 테스토스테론-결합 글로불린, 코르티코스테로이드-결합 글로불린, 안드로겐 결합 단백질(래트)) 또는 결합 파트너(예컨대, 복합체, 리포솜, 항체)를 포함하는 부분적으로 정제되거나 정제된 복합체를 함유하는 조성물.

17C. 부분적으로 정제되거나 정제된 구체예 16C의 조성물을, 한가지 이상의 무균 컨테이너, 한가지 이상의 주사기, 한가지 이상의 약리적으로 허용되는 부형제(예컨대, 상기 초안 명세서에서 정의한 부형제로서 당류, 락토오스, 수크로스, 충전제, 윤활제, 결합제 또는 여기서 인용한 어떠한 참조 중에 지적된 모든 부형제), 한가지 이상의 세포, 한가지 이상의 조직, 혈장 또는 혈액에 접촉시키는 방법에 의해 생성된 생성물.

18C. 대상물은 감염, 과증식 장애, 히포증식 질병, 면역 억제 질병, 소망하지 않는 면역 반응을 갖거나, 이 때 대상물은 최근 외상, 수술 또는 구체예 1C의 방법 이외의 것인 치료상 처리를 겪었거나 짧게 겪게 되는, 어떠한 구체예 1C-17C의 방법.

19C. 면역 억제 질병 또는 소망하지 않는 면역 반응은 바이러스의 감염, 세포내 박테리아의 감염, 세포외 박테리아의 감염, 곰팡이 감염, 효모 감염, 세포외 기생충 감염, 세포내 기생충 감염, 원생 동물의 기생충, 다세포의 기생충, 자가면역 질병, 암, 전암, 화학 요법, 조사 치료, 면역억제성 치료, 항-감염제 치료, 상처, 화상, 면역억제성 분자의 존재, 위장의 염증 또는 앞서 말한 어떠한 조합과 관련되는, 구체예 18C의 방법.

20C. 대상물의 면역 억제 질병을 개선시키거나 소망하지 않는 면역 반응을 감소시키는, 구체예 19C의 방법.

21C. 대상물의 면역 억제 질병이 바이러스의 감염과 관련되는 것인, 구체예 19C의 방법.

22C. 바이러스의 감염이 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스의 감염인, 구체예 21C의 방법.

23C. RNA 바이러스의 감염은 레트로바이러스 감염 또는 간염 바이러스의 감염인, 구체예 22C의 방법.

24C. 대상물이 만성적 설사, 불수의 체중 감소(일반적으로 적어도 약 5% 이상), 악액질(일반적으로 적어도 약 5% 이상), 근육 소모, 한가지 이상의 경구 병소(일반적으로 약 1cm² 이상), 한가지 이상의 생식기 병소(일반적으로 약 1cm² 이상), 피부 병소(일반적으로 약 1cm² 이상) 또는 AIDS와 관련된 기회 감염중 한가지 이상을 겪는, 어떠한 구체예 18C-23C의 방법.

25C. (a)화학식 1의 화합물(들)을 시험관 또는 생체내에서 세포 또는 세포 집단에 접촉시키고; (b)(i)결합 파트너와 화학식 1 화합물간 복합체, (ii)세포 또는 세포 집단의 증식, (iii)세포 또는 세포 집단의 분화, (iv)단백질 키나아제 C의 활성, (v)단백질 키나아제 C 기질의 인산화 정도, (vi)한가지 이상의 목표 유전자의 전사, (vii)스테로이드, 예컨대 글루코코르티코이드에 대한 세포 반응의 개선 또는 저해, (viii)스테로이드-유발 전사, 예컨대 글루코코르티코이드, 성 스테로이드의 저해, (ix)레트로바이러스(예컨대, HIV, SIV, FIV 또는 SHIV) LTR-추진 전사의 저해, 또는 (x)생체내에서 순환하는 면역 세포 집단(예컨대, 영장류 및 인간과 같은 포유류에서 순환하는 말초 혈액 림프구)의 수 조절 중 한가지 이상을 측정하고; (c)단계 (b)에서 얻은 결과와 적절한 대조군을 임의로 비교하는 것으로 이루어지는, (예컨대 화학식 1 화합물의 생리적 활성을 측정하거나 세포 또는 무-세포 전사계에서 유전자의 전사를 조절하는) 방법.

26C. 결합 파트너가 스테로이드 수용체, 전사 인자 또는 스테로이드 호르몬 상과(superfamily) 희규 수용체인, 구체예 25C의 방법.

27C. 측정된 생리적 활성은, 레트로바이러스, 간염 바이러스 또는 원생 동물의 기생충과 관련된 복제 또는 세포 병변 효과에 대한 화학식 1 화합물의 조절 활성인, 구체예 25C의 방법.

28C. 측정된 생리적 활성이 레트로바이러스, 간염 바이러스 또는 원생 동물의 기생충과 관련된 복제 또는 세포 병변 효과에 대한 화학식 1 화합물의 조절 활성이거나, 측정된 생리적 활성이 NK 세포, 식세포, 단핵 세포, 매크로파지, 호염기 세포, 호산구, 섬유 세포, 형질 전환된 세포, 바이러스-감염된 세포, 박테리아-감염된 세포 또는 기생충 감염된 세포를 포함하는 세포 또는 세포 집단의 대사(³H-티미딘 섭취에 의한 분석)인, 구체예 25C의 방법.

29C. 목표 유전자가 바이러스 유전자, 박테리아 유전자, 기생충 유전자, 암과 관련된 유전자인, 구체예 25C의 방법.

30C. 바이러스 유전자는 폴리머라제 유전자, 역전사 효소 유전자, 외피 유전자, 프로테아제 유전자 또는, 바이러스의 핵산 복제 또는 바이러스의 구성 유전자와 관련된 유전자인, 구체예 29C의 방법.

31C. 폴리머라제 유전자는 DNA 폴리머라제를 코딩하거나 RNA 폴리머라제를 코딩하는, 구체예 30C의 방법.

32C. 역전사 효소 유전자는 인간, 영장류, 조류 또는 고양이의 레트로바이러스 역전사 효소를 코딩하는, 구체예 30C의 방법.

33C. 레트로바이러스 감염과 CD4 계수 550 또는 그 미만을 갖는 인간 또는 영장류에 화학식 1의 화합물(들)을 투여하는, 구체예 30C의 방법.

34C. 인간은 약 20 내지 약 100 또는 약 20 내지 약 80의 CD4 계수를 갖는, 구체예 33C의 방법.

35C. 인간은 약 30 내지 약 150의 CD4 계수를 갖는, 구체예 33C의 방법.

36C. 인간은 약 500 미만, 약 450 미만, 약 400 미만, 약 350 미만, 약 300 미만, 약 250 미만, 약 200 미만, 약 150 미만, 약 100 미만, 약 50 미만 또는 약 25 미만 또는 약 20 미만의 CD4 계수를 갖는, 구체예 33C의 방법.

37C. 화학식 1의 화합물(들)은, 한가지 이상의 비수성 액체 부형제와 약 3% v/v 미만의 물을 포함하는 조성물 또는, 명세서 또는 상기 번호로 표시한 어떠한 구체예에서 기술한 어느 배합물로서 존재하는, 어떠한 구체예 33C-36C의 방법.

38C. 화학식 1의 화합물(들)은, 명세서 또는 상기 번호로 표시한 어떠한 구체예에서 기술한대로 간헐적인 투여 프로토콜에 따라 투여되는, 어떠한 구체예 33C-37C의 방법.

39C. 인간은 간염 C 바이러스, 간염 B 바이러스, HSV-1, HSV-2, 말라리아 기생충, 뉴모사이스티스(*Pneumocystis*) 기생충 또는 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*) 기생충에 동시감염된, 어떠한 구체예 30C-45C의 방법.

40C. 인간에서 HCV의 수준이 감소되는, 구체예 46C의 방법.

41C. 화학식 1의 화합물(들)을 대상물 또는 조직 배양액내 신경계 세포(들)에 투여하고, 그에 따라 화학식 1의 화합물(들)이 신경계내 세포(들)와 관련된 수용체에 결합하며 (1)신경계내 세포(들) 또는 조직 배양액내 세포(들)에서 생리적 반응을 유발하고, 및/또는 (2)거리가 먼 부위(들) 또는 세포(들)까지 전달되는 신경 반응을 유발하는 것으로 이루어지는 방법으로서, 이 방법은 대상물의 병리적 질병(예컨대, 바이러스(HIV)와 같은 병원체의 감염, 악성 종양 또는 신경계 장애, 예컨대, AIDS 관련 치매, 알쓰하이머, 파킨슨, 다중 경화증)을 치료하거나, 대상물 또는 신경계 또는 조직 배양액내 세포(들)에 대한 화학식 1 화합물(들)의 생체이용성 또는 대사를 측정하기 위해, 그 생리적 활성에 대한 화학식 1의 화합물(들)을 선별하는데 임의로 이용되고, 이 때 대사는 화학식 1의 화합물과 별개인 대조군 화합물과 화학식 1 화합물(들)의 생리적 효과를 비교함으로써 임의로 측정된다.

42C. 신경계 세포와 관련된 수용체는 신경 전달 물질 수용체(들)(예컨대, γ -아미노부티르산 수용체, 예컨대 타입 A, NMDA 수용체) 및/또는 스테로이드 수용체(예컨대, 안드로겐 수용체, 에스트로겐 수용체)인, 구체예 41의 방법.

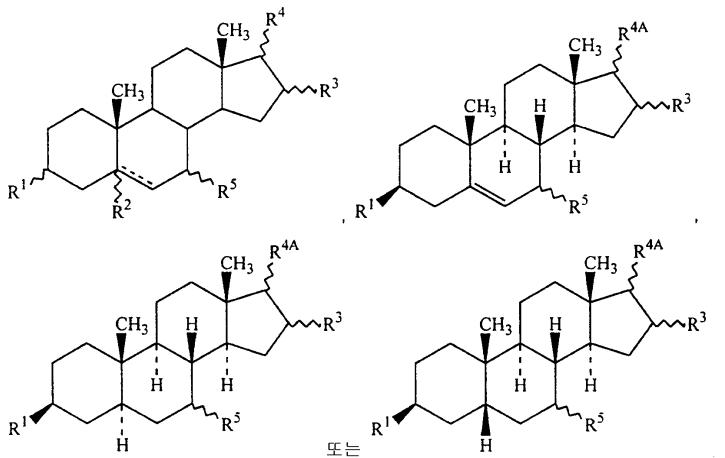
43C. 신경계내 세포(들)는 뉴론(들), 및 별아교세포(들) 및/또는 아교세포(들)인, 구체예 41C 또는 42C의 방법.

44C. 신경계내 세포(들) 또는 조직 배양액내 세포(들) 중 생리적 반응은 증가되거나 감소된 유전자(들)의 전사(예컨대, 신경 전달 물질, 바소프레신, 열 쇼크 단백질), 증가되거나 감소된 단백질(들)의 분비(예컨대, 바소프레신), 감소된 산화적 강제의 위험, 개선된 질소 옥사이드 방출 및/또는 개선된 신경돌기 성장인, 구체예 41C, 42C 또는 43C의 방법.

45C. 화학식 1의 화합물(들)은 화합물 그룹 1 내지 21-10-6에서 지명된 종에 속하는 화합물 또는 한 종류 이상의 화합물로부터 선택되는 한가지 이상의 어떠한 화학식 1의 화합물인, 어떠한 구체예 1C-44C의 방법.

46C. (a)대상물에서 면역 세포에 의해 한가지 이상의 면역 세포 항원의 발현을 조절하고, 이 때 면역 세포 항원은 CD3, CD11c, CD14, CD16, CD19, CD25, CD38, CD56, CD62L, CD69, CD45RA, CD45RO, CD123, HAL-DR, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IGF 및 γ IFN으로부터 선택되고, 또는 (b)대상물에서 CD8 $^+$ T 세포 또는 CD8 $^-$ T 세포를 활성화하고, 이 때 활성이란 적어도 일시적으로 T 세포에 의해 CD25 또는 CD69의 발현을 강화시키는 것을 포함하고, 또는 (c)대상물의 CD16 $^+$ 세포(예컨대, CD8 $^+$, CD16 $^+$, CD38 $^+$ 또는 세포 CD8 $^-$, CD16 $^+$, CD38 $^+$)에서 CD8 $^+$ 또는 CD8 $^-$ 림포카인 활성 살해 세포의 비율을 증가시키며, (d)(i)CD8 $^-$, CD16 $^+$ 자연 살세포, (ii)CD8 $^+$, CD16 $^+$ 자연 살세포 또는 (iii)항체-의존적인 세포-매개성 세포 독성을 조절하는 CD8 $^-$, CD16 $^+$ 세포, 또는 (iv)항체-의존적인 세포-매개성 세포 독성을 조절하는 CD8 $^+$, CD16 $^+$ 세포의 비율을 증가시키며, 또는 (e)대상물내 순환하는 백혈구 세포 중 수지상 세포 전구체(예컨대, Lin $^-$, HLA-DR $^+$, CD123 $^+$ 또는 Lin $^-$ HLA-DR $^+$, CD11c $^+$ 세포)의 비율을 증가시키고, 또는 (f)대상물내 순환하는 백혈구 세포 중 CD45RA $^+$ T 세포 또는 CD45 $^+$, RO $^+$ T 세포의 비율을 증가시키고, 또는 (g)대상물내 순환하는 백혈구 세포 중 CD62L $^+$ T 세포의 비율 또는 상대적인 수를 변화(증가 또는 감소)시키고, 또는 (h)대상물내 순환하는 CD8 $^+$ 또는 CD4 $^+$ T 세포 중 CD62L을 발현시키는 CD8 $^+$ 또는 CD4 $^+$ T 세포의 비율을 증가시키고, 또는 (i)대상물내 순환하는 CD8 $^+$ 또는 CD4 $^+$ T 세포 중 CD62L을 발현시키는 CD8 $^+$ 또는 CD4 $^+$ T 세포의 비율을 감소시키고, 또는 (j)대상물내 순환하는 백혈구 세포 중 HLA-DR $^+$, CD8 $^+$, CD38 $^+$ 세포의 비율을 증가시키고, 또는 (k)대상물내 백혈구 세포 또는 대상물내 혈장에 의해 발현(또는 대상물의 백혈구가 시험관에서 자극된 후 발현되는)되거나 이 중에 존재하는 IL-4 또는 IL-10 수준을 감소시키고, (l)대상물의 백혈구 세포 또는 대상물의 혈장 중에 존재하는 수지상 세포 전구체 또는 수지상 세포의 수를 적어도 일시적으로 증가시키고, 또는 (m)IL-2, IL-12 또는 γ IFN을 발현시키는 CD4 $^+$ T 세포의 용량을 증가시키는 방법으로서, 이 방법은 화학식 1의 화합물과 약리적으로 허용되는 부형제를 대상물에 투여하는 것을 포함한다.

47C. 화학식 1의 화합물이 다음 구조를 갖는 구체예 46C의 방법:



식 중, R¹은 -OH 또는, 생리적 조건하에 가수분해에 의해 -OH로 전환할 수 있는 작용기(예컨대, C1-30 에스테르)이고, 어느 쪽이든 α - 또는 β -배열일 수 있으며; R²는 α - 또는 β -배열상 수소이거나, R²는 5-6 위치에 이중 결합이 있을 때 존재하지 않고; R³은 -H 또는 -Br이고, 어느 쪽이든 α - 또는 β -배열일 수 있으며; R⁴는 -OH 또는, 생리적 조건하에 가수분해에 의해 -OH로 전환할 수 있는 작용기(예컨대, C1-30 에스테르)이고, 어느 쪽이든 α - 또는 β -배열일 수 있으며, 또는 R⁴는 =O이고 동일한 탄소에 결합한 수소 원자가 존재하지 않으며; R^{4A}는 R⁴, -C(O)-CH₃ 또는 -C(O)-(CH₂)₁₋₆-CH₃이고; R⁵는 -H 또는 -OH 또는 생리적 조건하에 가수분해에 의해 -OH로 전환할 수 있는 작용기(예컨대, C1-30 에스테르)

이고, 어느 쪽이든 α - 또는 β -배열일 수 있으며, 또는 R^5 는 $=O$ 이고 동일한 탄소에 결합한 수소 원자가 존재하지 않으며, 5-6 위치의 점선은 임의의 이중 결합이고, 또는 이 때 화학식 1의 화합물은, 상기 구체예 1-64와 1A-11A에서 기술한 화합물을 포함하여, 여기서 지명하거나 설명한 어떠한 화학식 1 화합물의 구조를 갖는다.

48C. 화학식 1의 화합물을 1 내지 약 15일에 걸쳐서, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15일 또는 그 이상의 날 동안 대상물에 일당 투여하는, 구체예 46C 또는 47C의 방법.

49C. 화학식 1 화합물의 최종 투여 이후 적어도 약 4-7일 동안, 예컨대 적어도 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상의 날 동안 면역 세포의 항원의 발현이 탐지 가능하게 조절되는, 구체예 48C의 방법.

50C. 화학식 1 화합물의 최종 투여 이후 적어도 약 8-90일 동안, 예컨대 적어도 약 8, 10, 12, 15, 20, 25, 28, 30, 35, 40, 42, 45, 49, 50, 55, 56, 60, 63, 65, 70, 75, 77, 80, 84, 85, 90, 91, 95, 98, 100일 또는 그 이상의 날 동안 면역 세포의 항원의 발현이 탐지 가능하게 조절되는, 구체예 48C 또는 49C의 방법.

51C. 대상물이 면역 억제성 질병, 병원체 감염 또는, Th1 면역 반응의 결핍 또는 Th2 면역 반응의 과잉과 관련된 질병을 갖는, 어떠한 구체예 46C-51C의 방법.

52C. 병원체 감염은 바이러스의 감염, 박테리아의 감염, 효모 감염, 콤팡이 감염 또는 비로이드 감염이고, 예컨대 이 때 병원체 감염이 DNA 바이러스 감염 또는 RNA 바이러스 감염(예컨대, 헤파드나바이러스, 파르보바이러스, 파포바바이러스, 아데노바이러스 헤르페스바이러스, 레트로바이러스, 플라비바이러스, 토가바이러스, 라브도바이러스 피코르나바이러스, 분야바이러스, 레오바이러스, 오르쏘믹소바이러스 또는 파라믹소바이러스, 예컨대 HIV1, HIV2, SIV, SHIV 또는 여기와 인용된 참조에서 기술한 그밖의 바이러스)과 같은 바이러스의 감염인, 구체예 51C의 방법.

53C. 대상물은, 병원체 감염과 관련되거나 이에 의해 야기된 면역 억제성 질병을 갖는, 구체예 52C의 방법.

54C. 대상물은 포유류, 인간, 영장류 또는 설치류인, 어떠한 구체예 46C-53C의 방법.

55C. 약 0.05mg/kg/일 내지 약 20mg/kg/일, 예컨대 약 0.1mg/kg/일, 약 0.2mg/kg/일, 약 0.5mg/kg/일, 약 1.0mg/kg/일, 약 1.5mg/kg/일, 약 2mg/kg/일, 약 2.5mg/kg/일, 약 3.0mg/kg/일, 약 4mg/kg/일 또는 약 6mg/kg/일, 즉 약 0.1-10mg/kg/일, 통상적으로 약 0.2-7mg/kg/일을 대상물에 비경구적(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 또는 골수내 주입), 국소적, 경구내, 설하내 또는 구강내로 투여하는, 어떠한 구체예 46C-54C의 방법.

56C. 대상물은, 병원성 감염, 예컨대 바이러스의 감염, 예컨대 HIV-1 감염, HIV-2 감염, HAV 감염, HBV 감염, HCV 감염, 앰스타인 바 바이러스 감염, HSV-1 감염, HSV-2 감염, 인간의 헤르페스바이러스 6 감염, 인간의 헤르페스바이러스 7 감염, 인간의 헤르페스바이러스 8 감염, 또는 박테리아의 감염 또는 기생충 감염, 예컨대 말라리아 감염, 레이슈마니아증, 크립토스포리듐병, 톡소플라즈마증, 미코플라즈마 감염, 트리코모나스(*Trichomonas*) 감염, 클라미디아(*Chlamydia*) 감염, 뉴모사이스티스(*Pneumocystis*) 감염, 살모넬라(*Salmonella*) 감염, 리스테리아(*Listeria*) 감염, 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*) 감염, 예르시니아(*Yersinia*) 감염, 비브리오(*Vibrio*) 감염, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 감염, 미코박테리움(*Mycobacterium*) 감염, 헤모필루스(*Haemophilus*) 감염, 네이세리아(*Neisseria*) 감염, 스타필로코커스(*Staphylococcus*) 감염 또는 스트렙토코커스(*Streptococcus*) 감염을 치료하기 위한 한가지 이상의 두번째 치료제를 동시에 섭취하는, 구체예 55C의 방법.

57C. 한가지 이상의 두번째 치료제는 프로테아제 저해제, 역전사 효소 저해제, 바이러스, 박테리아 또는 기생충의 DNA 또는 RNA 폴리머라제 저해제, 항균성 항생물질 또는 항곰팡이제, 예컨대 AZT, ddI, ddC, D4T, 3TC, 바이러스(예컨대, HIV) 융합 저해제, 히드록시우레아, 넬피나버(nelfinavir), 사퀴나버(saquinavir), 리토나버(ritonavir), 인디나버(indinavir), 클로르퀸, 클로르퀸 동족체, 암포테리신 B, 플루코나졸, 클로트리미졸, 이소니아지드, 딥손, 리팜핀, 시클로세린, 에리트로마이신, 테트라시클린 항생물질, 반코마이신, 에탐부톨, 피라지나마이드, 플로르퀴놀론(예컨대, 시프로플록신, 노르플록신), 세팔로스포린 항생제, β -락탐 항생제 또는 아미노글리코사이드 항생제(예컨대, 스트렙토마이신, 카나마이신, 토브라마이신)인, 구체예 56C의 방법.

58C. 대상물은 인간, 영장류, 개, 고양이 또는 설치류인, 어떠한 구체예 46C-57C의 방법.

59C. 화학식 1의 면역 세포 아집단 조절용 화합물의 유효량과 약리적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

60C. 면역 세포 아집단은 (1)CD8⁺ T 세포, (2)CD4⁺ T 세포, (3)CD8⁺ 림포카인 활성 살해 세포, (4)CD8⁻ 림포카인 활성 살해 세포, (5)CD8⁻, CD16⁺ 자연 살세포, (6)CD8⁺, CD16⁺ 자연 살세포, (7)항체-의존적인 세포-매개성 세포 독성을 조절하는 CD8⁻, CD16⁺ 세포, (8)항체-의존적인 세포-매개성 세포 독성을 조절하는 CD8⁺, CD16⁺ 세포, (9)수지상 세포 또는 수지상 세포 전구체, (10)CD45RA⁺ T 세포, (11)CD45RO⁺ T 세포, (12)CD45RA⁺, CD45RO⁺ T 세포, (13)CD8⁺, CD62L T 세포, (14)CD4⁺, CD62L⁺ T 세포, 또는 (15)HLA-DR⁺, CD8⁺, CD38⁺ T 세포인, 구체예 59C의 조성물.

61C. (1)대상물로부터 샘플을 얻고, (2)화학식 1의 화합물을 대상물에 투여하여 치료된 대상물을 얻으며, (3)치료된 대상물로부터 두번째 샘플을 얻고, (4)샘플을 얻은지 24시간 이내에, 샘플을 분석하여 생리적 반응을 탐지하기 위한 대조군의 정보를 얻으며, (5)두번째 샘플을 얻은지 24시간 이내에, 생리적 반응의 유무에 대하여 두번째 샘플을 분석함으로써 실험적인 정보를 얻고, (6)임의로 대조군 정보와 실험적인 정보를 비교하여, 생리적 반응의 존재, 부재, 상대적인 크기 또는 절대적인 크기를 탐지하는 것으로 이루어지는, 화학식 1의 화합물을 대상물에 투여하는 것과 관련된 생리적 반응의 탐지 방법.

62C. 화학식 1의 화합물이 추가로 약리적으로 허용되는 담체를 포함하는, 구체예 61C의 방법.

63C. 대상물에 화학식 1의 화합물을 투여하는 것과 관련된 생리적 반응은, 세포 표면 항원의 발현 조절, 면역 세포 아집단에서 절대적인 또는 상대적인 세포수의 증가, 면역 세포 아집단에서 절대적인 또는 상대적인 세포수의 감소, 또는 면역 세포 아집단에서 절대적인 또는 상대적인 세포수의 불변으로 나타나는, 구체예 61C 또는 62C의 방법.

64C. 면역 세포 아집단은 CD8⁺ T 세포, CD4⁺ T 세포, CD8⁺ 림포카인 활성 살해 세포, CD8⁻, CD16⁺ 자연 살세포, 순환하는 수지상 세포 전구체, 순환하는 수지상 세포, 조직 수지상 세포 전구체, 조직 수지상 세포, CD8⁺ 림포카인 활성 살해 세포, CD8⁻ 림포카인 활성 살해 세포, CD8⁻, CD16⁺ 자연 살세포, CD8⁺, CD16⁺ 자연 살세포, 항체-의존적인 세포-매개성 세포 독성을 조절하는 CD8⁻, CD16⁺ 세포, 항체-의존적인 세포-매개성 세포 독성을 조절하는 CD8⁺, CD16⁺ 세포, CD45RA⁺ T 세포, CD45RA⁺, CD45RO⁺ T 세포, CD45RO⁺ T 세포, CD8⁺, CD62L T 세포, CD4⁺, CD62L⁺ T 세포 또는 HLA-DR⁺, CD8⁺, CD38⁺ T 세포, 단핵 세포 또는 매크로파지인, 구체예 63C의 조성물.

65C. 생리적 반응은 면역 세포 항원 또는 면역 부속 세포 항원(예컨대, 내피 세포의 표면에서 부착 분자 또는 T 세포 또는 B 세포의 표면에서 사이토킨 수용체)을 적어도 일시적으로 조절하는 것인, 구체예 64C의 방법.

66C. 면역 세포 항원은 단백질, 글리코단백질 또는 임파성 세포(림프구 또는 백혈구 세포 또는 그 전구체, 예컨대 T 세포, B 세포, 단핵 세포, 매크로파지, LAK 세포, NK 세포, 수지상 세포)에 의해 일반적으로 또는 단지 발현되는 세포 표면 항원인, 구체예 65C의 방법.

67C. 면역 세포 항원은 CD 분자, 인터루킨 또는 사이토킨, 임의로 CD16, CD25, CD38, CD62L, CD69, CD45RA, CD45RO, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IGF 및 γ IFN에서 선택되는 것인, 구체예 65C의 방법.

68C. 대상물은 인간, 영장류, 개, 고양이 또는 설치류인, 어떠한 구체예 61C-67C의 방법.

69C. 화학식 1 화합물의 유효량을 대상물에 투여함으로써 대상물의 IL-4 또는 IL-10의 발현 또는 분비가 탐지 가능하게 조절되는 것으로 이루어지는, 대상물내 Th1-Th2 균형을 변경시키는 방법.

70C. 대상물의 IL-4 또는 IL-10의 발현 또는 분비가 감소되고, 대상물내 Th1-Th2 균형에서 감염 또는 면역억제성 질병에 대한 Th1 면역 반응이 탐지 가능하게 개선되는, 구체예 30의 방법.

71C. 화학식 1의 화합물은 어떠한 화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6에서 지명된 화합물이거나, 화학식 1의 화합물이 어떠한 화합물 그룹 1 내지 42-25-10-6에서 기술한 어떠한 종에 속하는 종류인, 어떠한 구체예 1C-70C의 방법.

이들 구체예의 변형과 개질, 청구항과 나머지 설명이 이를 읽는 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형과 개질은 본 발명의 범위와 정신내에 있다. 여기서의 모든 인용은 전체적으로 참조로써 관계한다. 여기서의 모든 인용은 특이성을 갖는 참조로써 관계한다.

실시예

다음 구체예는 본 발명을 추가로 설명하며 어떤 식으로든 이를 제한하려는 의도가 아니다.

실시예 1. BrEA 배합물. 다음과 같이 25% 폴리에틸렌 글리콜 300, 12.5% 탈수된 에틸 알코올, 5% 벤질 벤조에이트 및 57.5% 프로필렌 글리콜 중 BrEA를 50mg/mL 농도로 하여 두 로트(lot)의 비-수성 BrEA 배합물을 제조하였다. BrEA는 Procyte, Inc.에서 얻었다. 존재하는 부형제를 후술한다.

부형제	명세사항	공급자 로트 번호	최종 생성물 농도
프로필렌 글리콜	USP	Acro Chemical HOC-61220-01104	57.5%(v:v)
폴리에틸렌 글리콜 300	NF	Union Carbide 695752	25%(v:v)
탈수된 알코올	USP	McCormick Distilling 97K10	12.5%(v:v)
벤질 벤조에이트	USP	Spectrum Pharmaceuticals MG025	5%(v:v)

폴리에틸렌 글리콜 300 중 BrEA를 혼탁시키고, 이어서 프로필렌 글리콜, 벤질 벤조에이트 및 탈수된 에틸 알코올을 첨가시켜 용액을 형성함으로써 배합물을 제조하였고, 추가적인 프로필렌 글리콜을 이용하여 소망하는 최종 부피까지 이를 허석시켰다. 이 방법을 후술한다.

계산된 양의 폴리에틸렌 글리콜 300을 혼합용 용기에 첨가시켰다. 그 다음, 혼합시키면서, 계산된 양의 BrEA를 용기에 첨가하고 5분 이상 혼합시켜 용기에 첨가된, 연질의 크림과 같은 액체 프로필렌 글리콜을 형성하고, 최소 5분간 혼합하여 균질한 혼탁액을 얻었다. 계산된 양의 벤질 벤조에이트를 용기에 첨가하고, 약 5분간 혼합시켜 반투명한 액체 혼탁액을 형성하였다. 탈수된 알코올을 용기에 첨가하고 약 5분간 혼합시키면 투명한 무색 용액이 형성된다. 바이알 당 1.2mL를 운반하는 부피 조제 장치로 약물 용액을 옮겼다. 질소압하에, 두개의 0.2 μ m 폴리비닐리덴 플루오라이드 여과기를 통해 연속하여 2cc 앰버(amber) 유리 바이알로 용액을 여과시켰다. 바이알은 테플론-피막된, 부틸-고무 마개로 캡핑되고 크림프(crimp) 봉인된다. 바이알 제품에 이용된 물질을 아래에 나열한다.

물질	출처	제품 코드	설명
바이알	Wheaton	2702-B51BA	튜브형 바이알, 2mL/13mm, 유리, 타입 1 앰버
마개	Omniflex	V9239 FM257/2	13mm, 테플론 피막된, 부틸 고무 마개
봉인	West	4107	플립(Flip) 봉인, 13mm, 미스트 그레이 브릿지(mist gray bridge)

한가지 이상의 다음 분석으로 제품 명세를 검사하였다.

시험	명세	방법
물리적 검사	약간의 알코올향을 갖는 투명한 무색 용액	
부피 회수	NLT* 1.0 mL	USP23<1>
비중	TBD	USP23<841>
활성 성분에 대한 분석	90-110% 의 표지	HPLC
살균성	무균	USP23<71>
내독소	<0.1 EU/mg	USP23<85>
미립자 물질	$\geq 10 \mu\text{m}$ NMT** 6000/cnt $\geq 25 \mu\text{m}$ NMT 600/cnt	USP23<788>

* NLT - 예비금형

**NMT - 거우

로트 분석

시험	명세	로트 1	로트 2
물리적 검사	약간의 일코올향을 갖는 투명한 무색 용액	양성	양성
부피 회수	NLT 1.0 mL	1.15 mL	--
비중	TBD	1.0411	--
활성 성분에 대한 분석	90-110% 의 표지	103.10 %	104.25%
살균성	무균	무균	--
내독소	<0.1 EU/mg	0.024 EU/mg	--
미립자 물질	≥ 10 µm NMT 6000/cnt ≥ 25 µm NMT 600/cnt	26 15	--

실시예 2. BrEA 약물 물질과 BrEA 배합물을 안정성. BrEA와 실시예 1의 배합물을 이용하여 6개월 동안 가속적인 안정성 연구를 수행한다. 1, 2, 3, 4, 5 및 6개월 시점에서 샘플을 취하여 실시예 1에서 나열한 명세와 비교하였다. 3, 6, 9, 12, 18, 24 및 36개월 시점에서 샘플링하여, 실시간 안정성(25°C, 60% 상대 습도)을 BrEA 배합물 로트 1과 2를 이용하여 측정하였다. 40°C와 75% 상대 습도에서 3개월 저장 후 분석한 BrEA의 유효성은 표지 수치의 95% 이상이다. 안정성 시험에서 얻은 결과는, 증가된 온도와 습도에서 3개월 이상 저장하는 동안 로트 1과 2 배합물내 BrEA가 안정하다는 것을 지적한다.

실시예 3. 영장류의 간헐적인 투여 프로토콜. SHIV₂₂₉ 레트로바이러스에 감염된 돼지-꼬리 머객(Macaque) 원숭이를 실시예 1에서 기술한 BrEA 배합물로 치료하였다. SHIV₂₂₉는 HIV와 SIV 서열을 포함하는 재조합 레트로바이러스이다.

J.Thompson 등, abstract #75, 16th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, October 7-10, 1998, Atlanta, GA, M.Agy 등, abstract #67, 16th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, October 7-10, 1998, Atlanta, GA. 원숭이 실험 결과, 감염 후 약 180-210일이 되면 치료되지 않은 감염 동물에서는 질병의 심각한 말기 징후를 이끄는 공격적인 감염이 확립된다. 네마리의 돼지-꼬리 머객(2/그룹)의 피하내로 연속적인 10일 동안 1 또는 2mg/체중 kg의 배합물을 주입한다(프로토콜 1). 8주 째에, 4마리 원숭이 중 3마리를 재치료하였고 치료하지 않은 2마리의 원숭이를 20일 동안 하루 걸러 한번씩 5mg/kg의 배합물로 치료하였다(프로토콜 2). 19주 째에, 3mg/kg의 BrEA 배합물을 10일 동안 연속하여 매일 한번씩 투여하는 진행 과정 3의 치료 양생법을 모든 영장류가 수용하게 하고, 총 3과정의 치료를 매 4주마다 반복하였다(프로토콜 3).

정맥내 또는 직장내로 투여되는 1-100 TCID₅₀ 유닛을 이용하여 동물을 감염시켰다. 복용에 앞서 첫번째 동물군내 바이러스의 역가는 10⁶ 내지 10⁸ 범위였다. 모든 동물에서 혈장 바이러스의 SHIV RNA의 초기 발생이 입증되었다. 2 내지 3주 후, 역가가 내려가기 시작하고, 4마리 중 3마리에서는 초기 치료 이후 4 내지 5주에서 기준선 이하 0.76로그(log)의 평균 바이러스 역가를 갖는 치료 반응을 나타내었다. 8주까지, 모든 동물의 역가는 기준선 수치를 회복하였다. 혈액의 글루코스 수준은 현저하게 떨어졌고, 알칼린 포스파타제 수준은 증가하였으며 SGOT/GGT 수치는 정상의 고가(high end)를 향하는 경향을 갖는다. 감시하는 어떠한 변수 중 그밖의 현저한 변화는 관찰되지 않았다. 모든 원숭이에서 CD4의 수준은, 첫번째 프로토콜의 종료시, 100세포/mm³ 미만으로 유지되었다.

두번째 양생법(프로토콜 2)에서 다섯마리 원숭이 중 셋은, 그보다 낮은 투여 수준에서 관찰된 것보다 큰 반응의 정도와 준속을 나타내며 BrEA 치료에 반응하였다. 반응하는 동물에서, 기준선 이하의 평균 경사는 1.47 로그(log)였다. 프로토콜 2에서 BrEA 배합물을 투여 할 때, 프로토콜 1의 비-반응성 동물이 반응하였다. 두마리의 동물은 반응하지 않았고, 치료를 받은 군과 치료받지 않은 군에서 각각 한마리씩이다.

본 연구상의 원숭이는 감염성 견본으로부터 얻었고, 연구(프로토콜 1) 중 첫번째 네마리의 원숭이 군은 질병을 원인으로 악화되기 시작함에 따라 이를 시험을 시작한 이후 단지 수주까지 살아 있을 것으로 예견되었다. 한마리의 동물은 분석용 혈액 샘플의 획득을 위해 사용된 마취제에 대한 독성 반응으로 인해 356일에 치사하였다. 적용시, 임상적인 전강 상태가 좋아 보이는 잔여 원숭이에 다수의 순회적인 치료를 가하였다. 그들의 생존은 감염시로부터 380일 이상이었다. BrEA 배합물을 간헐적으로 투여시킴으로써 치료하였다. 세마리의 대조군 원숭이는 1-10,000 SHIV₂₂₉ TCID₅₀ 유닛으로 감염시켰고, 치료하지 않았다. 이들 동물은 생존 연구의 치료하지 않은 부문으로 고려된다. SHIV₂₂₉으로 감염된 돼지-꼬리 머객

의 치사 평균 시간은 193일이었다. 치료를 받은 원숭이는, 20세포/mm³ 미만의 CD4 수준을 갖고 한마리의 동물에서 가벼운 빈혈증을 나타낸 것 외에 기회 감염 또는 질병-관련 징후를 갖지 않으며 350일 이상 우수한 임상적인 건강 상태를 유지하였다.

이 결과는 상당히 유독한 SHIV 레트로바이러스로 감염된 영장류가 전혀 예상치 못한 치료적 반응을 나타냄을 보여준다. 이 결과는, 치료 프로토콜 중에 있는 대부분의 대상물이 치료받지 않은 대조군에 비해 현저하게 연장된 생존성을 가질 뿐 아니라, CD 계수가 낮은 정도로, 즉 처음에 약 100 CD4 세포/mm³ 미만이고 치료 프로토콜 이후 약 20 CD4 세포/mm³ 미만으로 잔존한다는 사실에도 불구하고, 레트로바이러스의 감염과 관련된 임상적 징후가 극적으로 개선되는 것을 보여준다. 오늘날까지, 이와 같은 결과, 즉 (1)낮은 CD 수준(약 150 세포/mm³ 미만, 구체적으로 약 75 세포/mm³ 미만)을 갖는 대부분의 대상물에서 우수한 임상적인 건강 상태를 보이고 (2)연장된 기간 동안 간헐적인 투여에도 불구하고 치료에 대한 바이러스의 내성이 임상적으로 표시되지 않는 것은 영장류, 인간 또는 그밖의 어떠한 동물에서도 전례가 없었다. SHIV₂₂₉ 모델은 데지 꼬리 머æk에서 극도의 병원성을 갖는 것이다. 수주에 걸쳐 이 모델에서 발생하는 사례는 HIV에 감염된 인간에서 통상적으로 수년동안 일어날 것이다. 통상적으로 이용되는 항레트로바이러스제, 예컨대 AZT, 3TC 또는 프로테이제 저해제를 이용하여 이 바이러스에 감염된 원숭이를 치료하는 것은 질병의 진행에 현저한 영향을 미치지 않는다고 예상된다. 동물들의 임상적인 상태는 꾸준히 개선되어, 예컨대 동물 당 약 8-15% 체중이 증가한다. 이러한 결과는, 낮은 CD4 계수에서 보여주듯 대상물의 특정 면역성이 명백하게 손상되었음에도 불구하고 간헐적인 투여 프로토콜을 이용한 치료가 상당히 유효하다는 것을 나타낸다. IL2와 같은 면역 자극제를 이용하여 CD4 계수의 증가를 달성하거나, 인간과 같은 몇몇 대상물에서는 치료 프로토콜, 투여의 지속 또는 대상물의 초기 의학적 상태에 의존하여 자발적으로 증가할 것이다. 여기서 항바이러스 효과는 적어도 부분적으로 대상물의 면역 반응을 개선시킴으로써, 예컨대 식세포성 세포(NK 세포, 단핵 세포 및/또는 매크로파지)에 의한 개선된 면역 반응, 및/또는 존재한다면 대상물을 소집할 수 있는 어떠한 잔여의 특정 면역 반응을 개선시킴으로써 기능하는 것으로 보인다.

실시예 4. 인간의 치료 프로토콜. 실시예 1에 기술한대로 본질적으로 제조된 BrEA 또는 다른 화학식 1의 화합물(들)을 포함하는 비수성 배합물을 이용하여 투여를 단계적으로 확대시키는 임상적 시도를 수행한다. 환자는 치료받지 않았거나 치료를 경험한 적이 있고, 약 3-10명의 환자를 각 투여 단계에서 검토한다. 초기 분량은 비경구, 예컨대 s.c. 또는 i.m.로 투여되는 BrEA 또는 다른 화학식 1의 화합물(들) 25mg이다. 이 분량을 1-12일 동안 일당 한번 또는, 한번 또는 두번 투여하고 이어서 적어도 7일 동안(예컨대, 7 내지 90일) 투여하지 않는다. 후속하여, 1-12일 동안 분량을 일당 한번 또는 한번 투여하고, 이어서 적어도 7일 동안(예컨대, 7 내지 90일) 투여하지 않는다. 시험되는 그밖의 투여 수준은, 단일 투여 또는 두번, 세번 또는 그 이상의 세분된 투여로서 20mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg 및 300mg을 각 투여량으로 일당 1회 투여한다. 투여를 단계적으로 확대시키는 임상적 시도와 동일한 투여 프로토콜을 이용하여 투여 효능 실험을 수행하고 또는, 이 방법이 선택적으로 3-17일 동안 하루 걸려 한번 또는 두번씩 투여하고, 이어서 7-90일 동안 투여하지 않으며, 그 다음 3-17일 동안 하루 걸려 한번 또는 두번씩의 투여를 반복시키는 것으로 이루어질 수 있다. 단계적인 확대의 투여 시도로부터 얻은 최적의 복용량(들), 예컨대 약 10-200mg/일의 화학식 1 화합물을 이용하여 이 프로토콜을 비한정적으로(예컨대 약 3-18개월 이상) 반복한다.

실시예 5. 동물의 약물학 연구. BrEA의 경구 및 피하용 배합물을 이용하여 비임상적인 연구를 수행하였다. 혈액과 다양한 조직에서 약물의 수준을 측정하기 위해 별개의 부형제에 용해된 ¹⁴C BrEA를 레트에게 경구 투여하였다. 예비적인 약물동력학 연구 결과 경구 투여에 의한 BrEA의 흡수는, 배설물로 약 80% 이상을 배설하며, 약 0.1 내지 15%이었다.

실시예 1의 비수성 BrEA 배합물을 단일 피하내 투여로서 토끼에게 투여하였다. 약물의 90% 이상이 투여 후 24시간 이내에 주사 부위에 남아있고, 투여 후 8 내지 12시간에 투여량의 약 1.2%인 혈장내 최고 농도에 도달하였다. 혈장내에서 순환하는 약물의 반감기는 약 12시간이었다. 약물은 어떠한 대다수의 기관에서 상당한 한도까지 축적되지 않으며 소변을 통해 주로 배설된다.

실시예 1의 배합물을 이용하여 BrEA를 레트에게 피하내 두여하였다. 약물의 약 90%가 투여 후 24시간 이내에 주사 부위에 남아있고, 투여 후 1시간만에 투여량의 약 0.2%인 혈장내 최고 농도에 도달하였다. 혈장으로부터의 배출은 이상성(biphasic)이고, 각각 약 12시간과 72시간의 반감기를 갖는다. BrEA는 어떠한 대다수의 기관에서 상당한 한도까지 축적되지 않으며 소변을 통해 주로 배설된다. 혈장의 약물동력학을 측정하기 위해 레서스(Rhesus) 원숭이에서 실시예 1의 배합물을 이용하여 또한 시험을 수행하였다.

두마리의 암컷 레서스 원숭이에서 혈장내 ¹⁴C BrEA의 약물 동력학 분석을 수행하였다. 1mL/kg의 주입 부피를 이용하여 견갑골 부위의 피하내 주입으로서, 추적 표지된 화합물(16α-브로모-3β-히드록시-5α-[4-¹⁴C]-안드로스탄-17-온

[50mCi/mmole])을 투여량 1mg/kg으로 이용하였다. 25% 폴리에틸렌 글리콜 300, 12.5% 순수 에탄올, 5% 벤질 벤조에이트, 및 qs 프로필렌 글리콜 중 BrEA를 배합하였다. 동물당 40 μ Ci를 주사하였다. 14 C 활성을 측정하기 위해 0, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간에 혈액 샘플을 취하였다. 8시간이 지나 혈장내 방사능이 피크 농도에 근접하게 높아졌고 시험이 종료되는 24시간까지 거의 동일한 수준을 유지하였다.

뉴질랜드 백색 토끼에서 14 C BrEA의 약물 동력학 분석을 수행하였다. 1mL/kg의 주입 부피를 이용하여 견갑골 부위의 피하내 주입으로서, 20 μ Ci의 14 C 6 α -브로모-3 β -히드록시-5 α -[4- 14 C]-안드로스탄-17-온(50mCi/mmole)에 1mg/kg의 표지되지 않은 BrEA를 더하여 세마리의 뉴질랜드 백색 토끼 각각에 투여하였다. 25% 폴리에틸렌 글리콜 300, 12.5% 순수 에탄올, 5% 벤질 벤조에이트, 및 qs 프로필렌 글리콜 중에 약물을 배합하였다. 세마리 모두의 동물에서 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 시간에 혈액 샘플을 취하고, 두마리의 동물에서 48시간에 혈액 샘플을 취하였다. 투여 이후 24시간과 48시간에서, 각각 한마리와 두마리의 동물이 치사하였고, 이어서 기관/조직을 수집하였다: 뇌수, 심장, 신장, 간, 폐, 골격 근육, 비장 및 주사 부위의 근육과 피부. 기관과 조직에 더하여, 우리 세척물 뿐 아니라 소변과 배설물을 수집하였다. 상기 나열한 어떠한 기관에 BrEA가 상당한 정도까지 축적되지 않았다. 가장 다량의 약물은 기관 중 간에서 관찰되었고 주사된 용량의 약 0.8%와 0.12%를 각각 24시간과 48시간에서 포함하였다(평균 0.13%).

기관 중 약물의 퍼센티지 (토끼)

기관 또는 조직	동물 201 24 시간	동물 301 48 시간	동물 302 48 시간
뇌수	0.005	0.002	0
심장	0.008	0.003	0.002
신장	0.155	0.055	0.050
간	0.76	0.145	0.125
폐	0.029	0.019	0.011
비장	0.002	0	0
골격 근육 (그램으로 샘플 wt.)	0.002 (3.8 g)	0 (6 g)	0 (5 g)
피부 (그램으로 샘플 wt.)	0.008 (8 g)	0.002 (6 g)	0.004 (9 g)

투여된 복용량의 전체 혈액 중 평균 퍼센티지는 동물내 혈액의 부피를 200mL로 가정하여 전체 혈액 중 약물의 농도를 곱하여 계산한다. 혈액 중 약물량은 대충 8시간에서 최고에 도달하고, 소량은 여전히 48시간에서 명백하다. 일관적으로 전체 혈액 중 BrEA의 양은, 적혈구가 감지할 수 있는 한도까지 약물이 흡수되지 않는 것을 제안하며, 혈장보다 낮다.

별개의 배합물을 이용하여 경구 투여를 통한 BrEA의 생체 이용성을 측정하기 위해 생체내 실험을 수행하였다. BrEA를 (1)대두 오일, 비타민 E 오일, 비타민 E와 크레모포어의 혼합물 중에 용해시키거나 (2)BrEA를 미분하여 계면 활성제와 함께 또는 없이 혼합한다. 이 배합물을 후술한다. 배합물을 래트에 경구 투여하고 혈액, 간, 비장, 신장 및 림프절에서 BrEA의 수준을 측정하였다. 미분된 BrEA를 이용한 연구 중, 약물 흡수에 대하여 뇌수를 평가하였다. BrEA를 비타민 E와 대두 오일 및 크레모포어와 혼합된 비타민 E에 용해시킨 경우, 24시간의 소변과 배설물을 수집하였다. 이들 연구에서 얻은 수치는, BrEA가 림프관으로 들어가나 그밖의 조직으로부터 빠르게 제거되는 것을 보여준다. 투여 후 24시간의 배설물에서 회수된 14 C 방사능의 양은 78 내지 83%이었다. 각 시험의 간단한 요약을 후술하며 그 결과를 표 8에서 제공한다.

14 C-표지된 BrEA를 추가시킨 BrEA(1.0mL의 대두 오일 또는 비타민 E 오일 중 5mg)를 래트에게 위내로 투여하였다. 50 μ L의 에탄올로 비타민 E 또는 대두 오일 중 BrEA의 용해를 촉진한다. 투여 후 1.5, 3, 5.5 및 24시간에 동물(3/시간점)을 분석하였고 혈액, 간, 비장, 신장, 림프절과 24시간의 배설물과 소변에서 14 C-방사능을 측정하였다. 이 결과는, 14 C-방사능을 기초로, 얼마간의 BrEA가 림프계로 들어간 것을 지적한다. 혈액, 간과 림프절의 흡수는 비타민 E 오일보다 대두 오일에서 보다 컸다.

14 C-표지된 BrEA를 추가시킨 BrEA(1.0mL의 비타민 E와 크레모포어 중 5mg)를 래트에게 위내로 투여하였다. 60 μ L의 에탄올을 첨가시켜 비타민 E-크레모포어 혼합물 중 BrEA의 용해를 촉진한다. 2, 3, 5.5 및 24시간에 동물들(4/시간점)이 치사하였고 혈액, 간, 비장, 신장, 림프절과 24시간의 배설물과 소변에서 14 C-방사능을 측정하였다. 이 결과는, 소량의 약물이 림프계로 들어간 것을 지적한다. 혈액, 간과 림프절내 수치를 감정한 결과, 대두 오일 또는 비타민 E 오일보다 약물 섭취가 느린 것으로 나타났고 조직내 존재는 보다 지속적이다.

계면 활성제, Synperonic PE/F 127(2.5% wt/wt)와 함께 10 또는 32mg의 미분된 BrEA를 포함하는 0.9% NaCl 1.0mL를 세마리 수컷군의 래트에 경구 투여하였다. 투여 후 1.5, 5 및 24시간에 래트를 검사하였다. ^{14}C -방사능에 대해 혈액, 간, 비장, 신장, 림프절 및 뇌수를 분석하였다. 비타민 E 오일과 대두 오일을 이용한 BrEA의 시험과 비교하여, 혈액 중 BrEA의 수준은 1.5시간에 0.3%로 보다 높았고, 5시간 후 10mg과 32mg 투여에서 각각 0.8% 및 0.9%로 증가하였다. 추가로, 림프절내 수치는 1.5시간에 측정한 것과 유사하고, 각각의 10mg과 32mg의 투여 중 5시간(5.3과 5.0%)과 24시간(3.7과 3.1%)에서도 그 수준을 유지하였다(표 6 인용).

반복적인 투여 실험에서, Synperonic PE/F 127(2.5% wt/wt)와 함께 2mg의 미분된 BrEA를 포함하는 0.9% NaCl 1.0mL를 매 6 내지 16시간마다 래트에게 위내로 투여하였다. 첫번째 투여 이후 40, 72, 84, 90 및 96시간에 동물들(3/시간점)이 치사하였다. 혈액, 간, 비장, 신장, 림프절에서 ^{14}C -방사능을 측정하였다. 앞선 연구의 실험에 비해 혈액, 간, 신장 및 림프절에서 보다 높은 수준이 지적되었다.

계면 활성제 없이 2, 4 또는 10mg의 미분된 BrEA를 포함하는 0.9% NaCl 1.0mL를 세마리 수컷군의 래트에 경구 투여하였다. 래트는 투여 이후 1.5, 5 및 24시간에 치사하였고 혈액, 간, 비장, 신장, 림프절 및 뇌수에서 ^{14}C -방사능을 측정하였다. 관찰된 조직에서 계면 활성제 없이 미분된 BrEA의 농도는 계면 활성제를 갖는 BrEA보다 낮았다.

실시예 6. 시험관에서 기생충의 저해. 시험관내 항말라리아 실험을 위해, 마이크로-역가 플레이트를 이용하였다. 약물의 농축물은 WHO 표준 방법(WHO, 1990)에 따라 pMol/well로서 제조하였다. 살균 RPMI-1640에서 실험 화합물을 15% DMSO에 용해시켰다. 플라스모돈(Plasmodium) 종의 클로로퀴논 감응성(예컨대, WS-97)과 내성(예컨대, MN/97) 분리주를 이용하였다.

스키존트(schizont) 저해 분석을 다음과 같이 수행하였다. 다양한 농도의 실험 화합물을 포함한 마이크로-역가 플레이트를 미리 조제하였다. RPMI-1640 중 50 μL 의 기생충성 에리트로사이트 혼탁액(0.2mL 에리트로사이트 + 0.3mL 혈청 + 4.5mL RPMI-1640)을 다양한 농도의 약물을 포함하는 마이크로역가 우물에 혼탁시켰다. 각 농도에 대한 3중 해독을 실시하였다.

^{3}H -히포크산틴 병합 분석을 다음과 같이 수행하였다. 실험은 Desjardins 등, 1979의 방법에 따랐다. 37°C에서 30시간 배양 후, 또 다른 3중 우물을 이용하여 스키존트 저해 분석과 동일한 마이크로역가 플레이트를 하룻밤동안 ^{3}H -히포크산틴과 함께 펄스시켰다. 밀리포어 여과기 장치를 이용하여 밀리포어 유리 섬유 여과기상에서 세포 혼탁액을 두번 세척하였다. Beckman LS6000 β -섬광 계수기에 의해 DPM에 대한 여과기의 디스크를 계수하였다. 약물의 농도에 대한 DPM을 점으로 표시하여 약물의 활성을 측정하였다.

**클로로퀴논 감응성 T996/86 피.팔시파룸(*P. falciparum*)
에 대한 시험관내 화합물의 활성**

농도 (μM)	DHEA*	BrEA*	에티에닌산 메틸에스테르*	에티에닌산 메틸 에스테르*
30	65.6	98	60	61.5
15	44	60.1	45.7	47.4
7.5	38.3	50	40.9	45.3
3.25	37.2	43.7	46	41.4
1.875	23.2	40.9	41	43.4
0.938	37.2	31.8	43.3	47.1
IC_{50}	19.0 μM	7.5 μM	19.5 μM	17.5 μM

* - % 저해

농도 (nM)	% 저해
클로로퀴논	클로로퀴논
200	95.9
100	94.6
50	97.3
25	94.5
12.5	86.8
6.25	27.2
IC ₅₀	9.0 nM

클로로퀴논 감응성 T996.86과 클로로퀴논 내성 KI 피.팔시파룸(*P.falciparum*)에 대한 16a-클로로에피안드로스테론과 16a-브로모디하이드로에피안드로스테론의 시험관내 활성을 아래에 표시한다.

	T996.86	KI
16-클로로에피안드로스테론 IC ₅₀	-9.25 pg/mL	~9.25 µg/mL
DHEA-Br IC ₅₀	-25.0 pg/mL	~25.0 µg/mL

플라스모듐(*Plasmodium*) 기생충을 저해하기 위해 그밖의 화학식 1 화합물, 예컨대 화합물 그룹 1 내지 25-6 중 어떠한 화합물을 유사한 방법으로 이용하였다.

실시예 7. 플라스모듐 베르게이(*Plasmodium berghei*)의 저해를 위한 4-일간의 생체내 프로토콜. 4-일의 억제성 실험을 광범위하게 이용하였고, 이것은 1주의 기간내에 수행될 수 있다. 이 실험은, 실험 첫날(D₀) 기생충성 에리트로사이트를 접종하고, 이어서 실험 화합물을 주사하며, 또한 프로토콜의 두번째, 세번째와 네번째 날 실험 화합물을 투여한다. 5일째 되는 날, 혈액 필름을 취하여, 기생충혈증을 계산하거나, 미리 정해진 정도(즉, 1-5)의 기생충 점수를 매김으로써 항말라리아 활성을 평가한다. 4-일간의 실험을 이용하는 기본적인 방법이 Peters(*Ann.Trop.Med.Parasitol.* 64:25-40, 1970)에 기술되어 있다.

프로토콜을 다음과 같이 요약한다. 다섯마리의 암컷 TO 생쥐를 실험군으로 이용하였다. 30+ % 기생충혈증을 갖는 증여 생쥐로부터 혈액을 첨가한 주사기를 이용하여 심장 천공에 의해 피.베르게이(*P.berghei*) HP 15 ANKA 기생충을 수집하였다. 혈액을 희석제(50% HIFCS + 50% 무균의 PBS)로 희석시켜 1%의 기생충혈증 또는, 감염 혼탁액 0.2mL 당 1 x 10⁷ 감염된 에리트로사이트의 최종 농도를 얻었다. 정맥을 통해 각 생쥐를 접종하고, 이것은 0.2mL의 감염성 혼탁액을 복막내로 투여하는 것보다 균질한 감염율을 제공한다. (16.7% DMSO + 83.3% 셀라콜) 중 100mg/kg의 분량으로 실험 화합물을 제조하였다. 기생충 접종 2시간 후 스테로이드 배합물을 복막내로 투여하였다. D₀을 시작으로 하루에 한번씩 본 화합물을 투여하고, 이어서 삼일간 지속하였다. 화합물의 마지막 투여 후 당일날 꼬리 혈액으로부터 혈액 필름을 취하고, 100% 메탄올로 혈액을 응고시켰으며 10% 지엠사(Giemsa)로 염색하였다. 기생충혈증을 0-5의 점수로 평가하였고, 5는 대조군과 동일하다.

생쥐(암컷계 TO 생쥐) 당 1% 기생충혈증 1 x 10⁷ 에리트로사이트/mL, 0.2mL의 접종물을 정맥내 주입에 의해 운반시켰다. 접종 첫날 2시간 이후 약물 투여를 개시하였고 3일간 계속하였다. 5일째 되는 날 20마리의 모든 생쥐에서 얻은 혈액 필름의 기생충혈증을 평가한 결과를 후술한다.

화합물	치료	기생충혈증 점수 (0-5)
BrEA	100mg/kg x 4 일 i.p.*	1
에티에닌산	100mg/kg x 4 일 i.p.	2
DHEA	100mg/kg x 4 일 i.p.	1
클로로퀸	3 mg/kg x 4 일 i.p.	1
대조군	N/A	5

* i.p. = 복막내 주입

유사한 프로토콜에서, 1 x 10⁷ 에리트로사이트/mL를 포함하는 용액을 이용하여 I.V. 주입에 의해 생쥐를 접종시킨다. 두 시간 이후 I.V. 주입에 의해 약물을 투여한다. BrEA 또는 또 다른 화학식 1의 화합물을 4일간 하루에 한번씩 투여한다

(0.2mL I.V. 또는 S.C.). 연구 후 혈액을 얻기 위해 꼬리 절개를 이용하였다. 피.베르게이(*P.berghei*)로 감염된 생쥐를 이용하여 감염된 세포를 얻었다. 생쥐의 심장 혈액으로부터 기생충을 수집하였고, 감염되지 않은 생쥐는 생쥐당 14% 기생충 혈증을 갖는 0.2mL의 혈액을 이용하여 I.V. 감염시켰다. 두시간 후, BrEA(100mg/kg I.V. 또는 S.C.)의 첫번째 분량을 감염된 동물에 투여하였다. BrEA 배합물은 45% 히드록시프로필-β-시클로덱스트린과 0.9% 살린 중 15mg/mL의 BrEA를 포함하는 무균 용액이다. 동물 감염 이후 1, 2, 3 및 4일날, BrEA(100mg/kg I.V. 또는 S.C.)를 감염된 동물에 투여하였다. 30일째 되는 날, I.V. BrEA를 수용한 군에서는 치사가 발생하지 않았으나, 대조군의 동물은 10일까지 모두 죽었다. S.C. 운반에 의해 BrEA로 치료된 동물은 11일까지 모두 죽었다.

실시예 8. 시험관과 생체내 래트 연구. 시험관 프로토콜에서, 기생충(플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 클로로퀸 감응성 군주 WT와 클로로퀸 내성 군주 Dd2)의 수준은 1%로 조절되고 헤모크리트(hemocrit)는 배지로 7%까지 조절된다. 96 우물 플레이트를 이용하여, 50μL의 기생충 및 100μL의 약물을 배지와 혼합하여 각 우물에 첨가하며, 이 방법은 3중으로 수행된다. 이 플레이트를 생리적 기체 혼합물을 함유하는 챕버에 위치시키고 37°C에서 배양하였다. 배지/약물 혼합물은 24, 48 및 72시간에 교체된다. 5일날(96시간) 각 우물의 슬라이드를 제조하고, Gemsia로 염색하며, 각 슬라이드에서 500의 적혈구 세포를 계수하였다. 3중 실험을 평균내고, 수치는 저해 퍼센트로 기록하였다.

생체내 프로토콜에서, 체중 80~85g의 Lewis 래트에 기생충(플라스모듐 베르게이(*Plasmodium berghei*))의 표준화 IP 주입을 하였다. 그리고 나서 2시간 후 하기 표에서 기술한 치료제 중 한가지를 이용하여 래트에 정맥내 주입하고, 우리로 돌려보내 표준의 실험실 사료를 공급하고 물의 공급을 없게 하였다. 동물의 체중을 달고 첫번째 치료 이후 24, 48 및 72시간에 다시 치료하며, 반복하여 우리로 돌려보내고 사료 및 물의 공급을 없게 하였다. 다시 동물의 체중을 단 후, 접종 후 5, 11 및 28일째에 26-제이지 바늘을 이용하여 출혈시켰다. 헤모크리트를 측정하고, 각 래트에서 혈액 표본을 제조하였다. 그 다음 혈액 표본을 Gemsia를 이용하여 염색하고 기생충혈증(기생충을 갖는 적혈구 퍼센트로 정의함) 정도를 측정하였다. 동물을 다시 우리로 돌려보내, 생기 없음으로 정의되는 질병의 진행과 또는 총 28일 동안 원래 체중의 20% 손실로서 정의되는 약물 역작용을 확인하기 위해 일당 두번 관찰하였다. 질병의 진행 또는 약물 작용이 인지되면, 동물을 안락사시킨다.

BrEA 배합물은 45% 히드록시프로필-β-시클로덱스트린과 0.9% 살린 중 15mg/mL의 BrEA를 포함하는 무균 용액이다.

그룹 1	그룹 2	그룹 3	그룹 4
대조군 0.9% 살린	클로로퀸 대조군 40mg/kg	BrEA 저분량 30mg/kg	BrEA 고분량 60mg/kg

0, 1, 2 및 3일날 정맥내 주입이 이루어지고, 그 결과는 아래와 같다. 이 결과는, BrEA 함유의 배합물을 이용한 생체내 치료가 클로로퀸("Clq")에서 볼 수 있는 것과 유사하게 기생충혈증을 감소시키는 것을 보여준다. 이 결과를 아래에 요약한다.

% RBC 기생충혈증	
4 일	
살린 대조군	16%
클로로퀸 대조군	10%
저분량 BrEA	9%
고분량 BrEA	7%
11 일	
살린 대조군	36%
클로로퀸 대조군	16%
저분량 BrEA	12%
고분량 BrEA	11%

실시예 9. 인간의 임상 연구 - 기생충 감염. 감염된 환자에서 나타나는 약물 치료의 반응에 대해 World Health Organization 표준(WHO 1973)에 따라 등급을 매겼다. 치료 반응의 평가는 기생충과 발열의 제거 시간을 기초로 결정된다. 기생충의 제거는 세가지 지표로서 표시된다; (i)기생충의 계수가 치료 전(기준선) 수치(PC_{50})의 50%까지 떨어지는 시간, (ii)기생충의 계수가 기준선 수치(PC_{90})의 90%까지 떨어지는 시간 및 (iii)기생충의 계수가 현미경의 텁지 수준 이하로 떨어지는 시간(기생충 제거 시간 PCT)(N.J.White 및 S.Krishna *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 83:767-777, 1989; White 등, *J.Infect.Dis.* 165:599-600, 1992; White 등, *J.Infect.Dis.* 166:1195-1196, 1992). 발열 제거 시간은 약물 투여로부터 경구 또는 직장의 온도가 37.2°C까지 또는 그 이하로 떨어지고 적어도 48시간 동안 그렇게 유지되는 시간으로서 정의한다.

치료 전 그리고 치료 후 4, 6, 8, 12, 18, 20, 24, 30 및 36시간 또는 말초적인 기생충혈증이 완전히 제거될 때까지 치료 후 4 또는 6 시간의 간격으로 두명의 환자에서 정맥혈(5mL)을 취했다. 혈액을 무균적으로 수집하고, 시험관내 배양을 위해 2mL의 산 시트레이트 텍스트로스(ACD)를 포함하는 10mL 주사기로 옮겼다. 배양에 앞서, 적혈구로부터 혈장을 분리하였고 적혈구는 두번 세척하였다. 시험관내 배양 기술을 변형시켜 기생충을 배양하였다(W.Trager와 J.B.Jensen, *Science* 193:673-675, 1976; A.M.Oduola 등, *JProtozool.* 39:605-608, 1992). 수집 후 10분 이내에 샘플을 무균의 원심분리기 큐브에 분배하고 원심 분리하였다. 충진된 세포를 배양 배지와 함께 두번 세척하는 동안 상등액 혈장을 저장하였다(세척용 배지, RPMI-1640 배지, 25mM HEPES 완충액과 25mmol/L NaOH 함유). 진공 흡출에 의해 연막을 제거시켰다. 완전한 세척용 배지를 이용하여 각 혈액 샘플을 1:10배 희석시켰다[CMP(10% 인간 혈장내에 추가된 세척용 배지)]. 각 샘플의 1 밀리리터를 24 우물 마이크로 배양 플레이트 중 2 우물로 옮겼다. 5% CO₂, 5% O₂ 및 90% N₂의 미리혼합된 기체 대기 중 37°C에서 배양액을 배양시켰다. 배양 배지는 매일 교체하였고, 배양을 시작하지 24시간과 48시간에서 현미경 관찰을 위한 얇은 혈액 표본을 제조하였다. 기생충성 적혈구 세포의 비율이 2% 이상이라면, 기생충이 없도록 세척된 타입 A Rh-양성 적혈구 세포를 이용하여 배양액 샘플을 희석하였다.

현미경 검사. 생체내 연구 중, 얇고 두꺼운 혈액 필름들을 각각 탈수된 메탄올(100%)과 열을 이용하여 고정하고, 10% Giemsa로 20분간 염색하였다. 투명한 접촉 시역에서 2000의 적혈구 세포를 계수하고 기생충성의 비율을 발견함으로써 얇은 필름 중 기생충혈증을 정량하였다. 두꺼운 필름에서, 백혈구에 대한 기생충을 계수함으로써 기생충혈증을 정량하였다. 두꺼운 표본을 200 현미경 시역으로 검사 후 기생충을 발견하지 못하면 이 필름은 음성으로 판명된다. 시험관과 생체로부터(ex vivo)의 연구 중, Li 등(J.B.Jiang 등, *Lancet* 2(8293); 285-288, 1982; K.Silamut와 N.J.White *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 87:436-443, 1993; X.L.Li 등, *Chi.J.Parasitol.Dis.* 12:296, 1994)이 변형시킨 Jiang의 방법에 의해 고리기를 위하여 치료전 얇고 두꺼운 표본들의 등급을 매겼다. 각 시점에서 얻은 샘플의 24시간과 48시간 배양 후 투명한 접촉 시역에서 약 5000 에리트로사이트를 계수하였고 아주 작은 고리, 작은 고리, 큰 고리, 착색된 영양체와 스키존트의 완성도를 등급 매겼다. 기능성 생존력은, 시험관 배양 24-48시간 후, 착색된 영양체 또는 스키존트로 성숙할 수 있는 무성 고리형의 백분율로서 평가되었다(W.M.Watkins 등, *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 87:75-78, 1993).

매개 변수의 계산. 급성 징후적인 극심한 비-대뇌적 순종 피.팔시파룸(*P.falciparum*) 말라리아를 갖는 환자가 존재한다. 이들은 경구로 액체를 넘길 수 없으며, 39°C 이상의 체온과 혈액 마이크로리터 당 5000 이상의 기생충, 그리고 무성 기생충혈증을 갖고, 항말라리아성 약물에 대한 소변 시험이 음성이다. 살린 중 무균의 45% β-시클로텍스트린에 25mg/mL의 농도로 혼탁된 BrEA를 이용하여, 매 4시간마다 25mL를 이들에게 투여한다. 이 양생법을 4일간 지속시킨다. 기생충혈증 정량과 임상적 검사가 처음 72시간 동안 매 6시간마다 한번씩 이루어지고, 이어서 7일까지(168시간)와 그 후 14일에 매개 변수를 매일 판단한다.

혈액 필름을 Giemsa-염색하고, 두꺼운 필름에서는 백혈구에 대한 2000 기생충을 계수하고 얇은 필름에서는 감염된 적혈구의 비율을 탐지함으로써 기생충혈증의 정량이 수행된다. 약물 치료에 대한 반응을 WHO 기준에 따라 등급 매겼다. 치료 반응의 평가는 기생충과 발열의 제거 시간을 이용하여 수행된다. 기생충의 제거는 세가지 지표로 표시된다. 기생충 계수가 치료전(기준선) 수치(PC₅₀)의 50%까지 떨어지는 시간; 기준선 수치(PC₉₀)의 90%까지 떨어지는 시간; 및 현미경으로 탐지하는 수준 이하로 떨어지는 시간(기생충 제거 시간) PCT.

발열 제거 시간은 약물 투여로부터 경구/직장의 온도가 37.2°C 이하까지 떨어져서 48시간 이상 그렇게 유지되는 시간으로서 정의한다. 14일 째, 기생충 제거율은 100%였다. 따라서 임상적 반응이란 환자와 한가지 이상의 감염 징후 개선이라는 두가지 관점 모두에서 나타나는 효과를 포함한다.

말라리아 환자의 정맥내 BrEA 시도

환자 A 환자 B

발열 제거 시간 12시간 18시간

기생충 제거 시간

50% 제거 시간 18시간 24시간

90% 제거 시간 24시간 48시간

100% 제거 시간 48시간 64시간

실시예 10. 시험관내 세포 연구. 전체 세포를 이용하여 표준의 인간 RBC에서 펜토스인산염 회로(PPS)의 활성상 BrEA의 효과를 심사하였다. 글루코스-6-포스페이트 디하이드로게나제("G6PD")는 PPS의 제한 효소이기 때문에, PPS의 흐름 측정은, 세포 용해질 중 G6PD 활성 측정과 비교하여 전체 세포 중 G6PD 활성을 보다 잘 반영할 것으로 고려된다. 세포 용해질에서 측정된 G6PD 활성은, 통상적으로 휴면하고 있는 전체 비자극 RBC 중 PPS 흐름보다 약 1100 배 높다(세포 용해질 내 G6PD 활성: 165, PPS 흐름 0.142 마이크로몰/시간/ml PBC). 전체 RBC 중 PPS 흐름과 G6PD 활성은 수많은 인자 (NADPH, NAD 및 ATP의 농도, 세포내 pH)에 따라 달라지고, 이것은 용해질에서 측정하는 경우 일정하게 유지되나 전체 RBC에서 다양할 수 있다. 세포내 G6PD의 활성 수준은 정상적인 기초 요구를 상당히 초과하며, 전체에 걸친 G6PD 활성의 저해는 전체 세포 중 PPS 흐름상에 무효과 또는 작은 효과를 미칠 것이다. 예를 들어, 정상적인 개체와 비교하여 약 1-3%의 잔여 활성과 함께 지중해(Mediterranean) G6PD 변종을 갖는 RBC는 근본적인 PPS 흐름에 손상을 입지 않았으나, 메틸렌 블루 첨가에 의해 PPS를 통한 흐름이 자극되면 손상된 흐름을 보인다. BrEA의 양을 다르게 하여 연속적인 실험을 수행하였고, 자극되지 않은 기본적인 RBC와 메틸렌-블루(MB)-자극된 RBC에서 PPS 흐름을 측정하였다.

기본적인 RBC와 MB-자극된 정상적인 RBC에서의 PPS 흐름(마이크로몰/시간/ml RBC)을 아래에 수치로 표시한다. 10% 헤마토크리트에서 RPMI, pH 7.4에 혼탁된 세척 RBC의 혼탁액에 다른 농도의 BrEA(0.3, 3.5 및 7 마이크로몰, 최종)를 추가시키고, 이에 따라 추가의 배양과 추가의 세척 없이 PPS 흐름을 즉시 측정하였다. 7 μ M의 BrEA를 이용하여 MB-자극된 PPS 흐름의 소수 저해를 관찰하였다.

PPS 흐름	
대조군, 무자극 RBC	230
DMSO 대조군, 무자극 RBC	270
DMSO 대조군, MB 무자극 RBC	5090
0.3 μ M BrEA, 자극	250
0.3 μ M BrEA, MB 무자극	5000
3.5 μ M BrEA, 무자극	270
3.5 μ M BrEA, MB 자극	4950
7 μ M BrEA, 무자극	295
7 μ M BrEA, MB 자극	4660

다음 수치는 3번의 실험에서 얻은 평균 수치이고, 정상적인 RBC에서 기본적인, 무자극의 그리고 MB-자극된 PPS 흐름(마이크로몰/시간/ml RBC)을 측정하였다. 이를 실험에서, 10% 헤마토크리트에서 RPMI, pH 7.4에 혼탁된 세척 RBC의 혼탁액에 별개 농도의 BrEA(~0.8, 8 및 80 마이크로몰, 최종)를 추가시켰다. BrEA와 함께 그리고 없이 37°C에서 90-분 배양 후, PPS 흐름을 측정하였다. 이 결과는 MB-자극된 PPS 흐름의 투여량-의존적인 저해를 표시한다. 저해는 8 마이크로몰에서 10%(p=0.006 대 대조군+ DMSO) 그리고 80 마이크로몰에서 25%(p=0.002 대 대조군+ DMSO)였다.

PPS 흐름	
대조군, 무자극 RBC	430
DMSO 대조군, 자극 RBC	5410
DMSO 대조군, MB 무자극 RBC	480
DMSO 대조군, MB 자극 RBC	4890
0.8 μ M BrEA, 무자극	410
0.8 μ M BrEA, MB 자극	4930
8 μ M BrEA, 무자극	450
8 μ M BrEA, MB 자극	4430
80 μ M BrEA, 무자극	450
80 μ M BrEA, MB 자극	3660

실시예 11. 기생충의 성장 저해. 기생충(플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*)) 성장에 대한 Epi(16a-브로모-에피안드로스테론)의 효과를 표시하였다. EPI는 1 μ M 농도에서 유효하다.

	치료 후 기생충혈증					
	시간	0	24시간	48시간	72시간	
대조군 + DMSO	5%	5.40%	3.10%	5.20%		
Epi 1 μ M	5%	5.70%	5.50%	1.60%		
Epi 10 μ M	5%	5.60%	0.90%	0		
Epi 100 μ M	5%	0	0	0		
Epi 500 μ M	5%	0	0	0		
대조군 + DMSO	2%	8.80%	11%	8%		
Epi 50 nM	2%	9.90%	9.20%	8.30%		
Epi 1 μ M	2%	5.80%	6.10%	2.10%		
Epi 2.5 μ M	2%	7.30%	5.80%	3.20%		
Epi 5 μ M	2%	5.40%	6%	1.80%		
Epi 10 μ M	2%	4.20%	3%	0		
Epi 50 μ M	2%	0	0	0		

표준 방법에 의해 기생충혈증을 측정하였다(500 세포 이상의 현미경 검사, Diff-Quick™(Baxter)로 염색). 헤페스(Hepes)/글루코스(10mM), 글루타민(0.3g/L) 및 10% 인간 혈장이 추가된 RPMI-1640에서 표준의 조건하에 기생충을 배양하였다. 헤모크리트는 1%였다.

실시예 12. 식작용의 자극. 인간의 부착성 단핵 세포를 이용하여 틀라스모듐(*Plasmodium*) 기생충-감염된 RBC의 식작용에 영향을 미치는 BrEA의 용량을 검사하였다. 기생충혈증의 수준은 약 8-10%였고 인간의 단핵 세포는 다음과 같은 혈액의 연막으로부터 얻는다. 양성의 건강한 성인 증여자의 혈액 샘플에서 폐기된 신선하게 수집한 무-혈소판 연막으로부터 말초적인 혈액 단핵 세포를 분리하였다. 10mM 글루코스(PBS-G)가 추가된 미온의 PBS를 이용하여 분리된 세포를 한번 세척하고, 23mM NaHCO₃와 25mM 헤페스가 추가된, pH 7.4(RMBH)의 얼음같이-찬 RPMI 1640 배지에서 5 x 10⁶ 세포/mL로 재현탁시켰다. 다이나비드(Dynabeads) M450 Pan B와 Pan T(다이날)를 4°C에서 20분간 4:1 비율로 세포에 첨가시켰다. 제조자가 명시한대로 B-림프구와 T-림프구를 제거하였다. 잔여의 단핵 세포를 RMBH에서 2회 세척하고, 1 x 10⁶ 세포/mL로 AIM V 세포 배양 배지(Gibco)에 재현탁시켰다. 단핵 세포층을 수집, 37°C에서 PBS-G로 세척 및 1 x 10⁶ 세포/mL로 AIM V 배지에 재현탁시켰다. CD14 발현에 의해 평가시 정제된 세포는 >90% 단핵 세포였다.

옵소닌화 기생충성 RBC(PE)의 식작용을 다음과 같이 측정하였다. 신선한-혈청 옵소닌화 PE의 식작용은 10PE/단핵세포를 혼합시킴으로서 개시된다. 혼탁액을 간단히 원심 분리시켜(실온에서 5초간 150 x g) PE와 단핵세포간 접촉을 향상시킨다. 원심 분리 후 그리고 전체 배양 기간 동안, 단핵 세포의 부착을 피하기 위해 37°C의 습윤 배양기(95% 공기, 5% CO₂)에서 6cm 지름의 테플론 바닥 디시(Heraeus) 중 5 x 10⁶ 세포/mL AIM V 배지 혼탁액에 세포를 유지한다. 평균적으로, 현미경 검사에 의해 90% 이상의 단핵 세포 파고사이토스(phagocytose) PE가 평가된다. 대조군 세포는 식작용 없는 동일한 조건하에 유지된다. 식작용의 정량적 평가는 앞서 기술한 생체 발광법에 의해 수행된다(E.Schwarzer 등, *Br.J.Haematol.* 1994 88:740-745).

에리트로사이트 치료와 기생충 배양은 다음과 같다. 에리트로사이트(RBC)를 분리하기 위해 신선한 혈액(Rh⁺)를 이용한다. 스키존트/영양체 기생충 단계(팔로 알토 균주, 무 미코플라즈마)로 세척된 RBC를 감염시켰다. 특정한 단계의 기생충을 페르콜(Percoll)-만니톨 방법에 의해 분리하였다. 간단히 말해, 선택된 헤마토크리트 수치에서 동시성 배양을 시작하기 위하여 페르콜-만니톨 구배(기생충혈증 > 95% SPE)로 분리한 표준의 스키존트 단계 기생충성 RBC(SPE)를 성장 배지(25mmol/L 헤페스, 20mmol/L 글루코스, 2mmol/L 글루타민, 24mmol/L NaHCO₃, 32mg/L 젠타마이신 및 10% AB 또는 A 인간 혈청을 포함하는 RPMI 1640 배지, pH 7.30)중에 혼탁된 RBC와 혼합시켰다. 고리 기생충성 RBC(RPE)의 분리를 위해 표준 SPE의 20%까지 그리고 영양체-단계 기생충성 RBC(TPE)의 분리를 위해 표준 SPE의 5%까지 접종 기생충혈증을 조절하였다. 접종 후 14-18시간에, 기생충은 첫번째 사이클의 고리형 작용기에 존재하고; 34-33시간에, 첫번째 사이클의 영양체-단계; 및 접종 후 40-44시간에 기생충은 첫번째 사이클의 스키존트-기에 존재한다. RPE, TPE와 SPE를 페르콜-만니톨 구배상에서 분리한다. 기생충혈증은 일반적으로 8-10% RPE, 그리고 >95% TPE이다. 비기생충성과 기생충성 RBC를 전자적으로 계수하였다. 총 기생충혈증과 RPE, TPE 및 SPE의 상대적인 기여를 측정하기 위해, 지시한 시간에 배양액으로부터 슬라이드를 제고하고, Diff-Quik™ 기생충 염색제로 염색하였으며 현미경에 의해 약 400-1000 세포를 조사하였다.

예컨대, BrEA와 같은 화합물의 다양한 농도, 예컨대 0.5 μ M, 1 μ M, 10 μ M, 25 μ M 및 50 μ M를 이용하여, 기생충성 RBC 중 BrEA와 같은 화학식 1 화합물의 효과를 조사하였다. 영양체-기생충성 RBC, 스키존트 기생충성 RBC 또는 고리형 기생충성 RBC를 설명한대로 조사하였다.

실시예 13. 인간 말라리아의 임상적 시도. 약 15-20명의 환자를 포함하는 임상 실험 프로토콜을 수행하였다. 단계 I, I/II 또는 II 실험에서, 한가지 이상의 플라스모듐(*Plasmodium*) 기생충으로 환자를 약하게 감염시키고, 이들은 약간의 전조를 보인다(RBC 중 기생충혈증 약 8-10% 미만). 치료 전, 환자들은 임의로 HIV, HCV, TB 및 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*)의 감염에 대한 치료를 받는다. 한가지 이상의 공동-감염을 갖는 환자들은 공동 감염에 대한 표준의 치료를 받는다. 환자들은 일주일 동안 치료를 위해 입원된다. 두개 이상의 투여군에, 예컨대 25, 50 또는 100mg/일의 BrEA를 비경구, 예컨대, 근육내, 피하내 또는 정맥내 주사에 의해, 환자에게 복용시키는 그 주의 3, 4 또는 5일날 투여한다. 연일 투여하거나, 간헐적인 일정으로, 예컨대 하루 걸러 한번 분량과 함께 2, 3 또는 4 분량으로 투여한다.

BrEA를 포함하는 배합물은 여기서 기술한대로이며, 예컨대 화학식 1의 배합물 또는, 100mg/mL의 BrEA, PEG300 ~30% v/v, 프로필렌 글리콜 30% v/v, 벤질 벤조에이트 30% v/v 및 벤질 알코올 2% v/v를 포함하는 배합물이다. 5-7일에, 기생충혈증의 감소가 약 50% 미만으로 관찰되면, 말라리아에 대한 표준 치료(메플로퀸)를 환자에게 가한다. 치료하는 주중과 그 이후 1, 2, 3 또는 4주 동안, 기생충혈증, 약물동력학, 혈장 사이토킨(예컨대, IL-2, IL-4, IL-10, IGF1, γ IFN, GM-CSF) 및 세포내 사이토킨(예컨대, IL-2, IL-4, IL-10, IGF, γ IFN, GM-CSF)을 평가하기 위해 주기적으로 혈액 샘플을 취하였다. 초기의 투여 프로토콜에서 이용한 것과 동일하거나 유사한 프로토콜을 이용하여, 초기 투여 이후 약 2 내지 12주에, 임의로 환자를 다시 치료한다.

비악화성 말라리아를 갖는 세미-면역 환자에 BrEA 배합물을 근육내 투여하는, 견본적인 공개-표지 연구를 수행하였다. 배합물은 100mg/mL의 BrEA, PEG300 ~30% v/v, 프로필렌 글리콜 30% v/v, 벤질 벤조에이트 30% v/v 및 벤질 알코올 2% v/v를 포함한다. 환자들은 실험 초기의 7일간 입원 환자로서 병원에 있을 것이다. 환자들은 5일 연속으로 50mg 또는 100mg의 BrEA를 일당 한번 근육내로 투여받는다. 처음 7일간 매일의 검사와 14일까지의 실험은 기생충혈증 검사(일당 2회), 화학, 혈액학 및 약물 수준(약물동력학 평가)을 포함할 것이다. 실험 7일 후, 기생충혈증 수준이 검진 수치로부터 감소하고 환자가 임상적으로 안정되면, 환자는 일당 기생충혈증(일당 2회)을 기초로 추가 7일까지 입원 환자로서 병원에 수용될 것이다. 환자가 실험내내 어느 때까지 임상적으로 안정되지 않으면, 이 환자는 실험을 중단하고 말라리아에 대한 표준의 치료를 제공받는다. BrEA는 효소를 저해하기 때문에, 글루코스-6-포스페이트 디하이드로게나제 효소가 결핍된 환자는 제외된다. 실험에서 환자를 제외시키는 그밖의 고려점은 다음 중 어떠한 것을 갖는다고 진단된 환자를 제외시키는 것이다: 심한 빈혈증(헤마토크리트 < 21% 또는 헤모글로빈 < 7g/dL); 병력에 의한 신장 또는 간의 장애 및/또는 실험 결과 호흡 곤란 또는 호흡율 ≥ 30/분에 의해 증명되는 호흡 곤란; 저혈압(심장 수축의 혈압 < 90mmHg); 심박 급속증(심박수 > 130 비트/분); 임신 또는 수유중인 여성; 상당히 활발한 공동-병리학적인 질병(특정 치료를 요구하는 급성 의학적 진단); 말초 표본상 기생충혈증 > 10%의 환자.

활성 마커의 측정 또는 면역성 분석(예컨대, 세포내 또는 세포외 IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 및 IL-12, γ IFN과 TNF α 의 분석)과 같은 앞으로의 임상적 평가를 위해 각 환자로부터 혈액 샘플을 수집할 수 있다.

실시예 14. 리포솜 배합물. 비경구 투여에 적절한 리포솜을 다음과 같이 제조하였다. 400mg의 포스파티딜 콜린과 80mg의 BrEA를 클로로포름과 메탄올(2:1 v/v)중에 용해시키고, 감압하에 회전식 증류에 의해 이 용액을 전조시켰다. 0.9% w/v NaCl의 8.0mL를 첨가시키고 이 용액을 교반시킴으로써 생성 필름을 탈수시켰다. 리포솜의 크기는, 예컨대 광자 상관 분광기(Malvern Zetasizer 3000 또는 등량)에 의해 임의로 측정된다. 평균 크기를 400nm 이하로 감소시키는, 예컨대 초음파 분해에 의해, 또는 적절한 여과기를 이용한 여과에 의해 리포솜의 크기를 임의로 조절할 수 있다. 화학식 1의 화합물을 약 15-100mg/mL로 포함하는 리포솜 제제를 제조하기 위해 유사한 방법을 이용할 수 있다. 화합물을 경구 또는 비경구(I.M., S.C., I.V.)로 운반하기 위한 이 배합물을 이용한다.

실시예 15. 시클로덱스트린 배합물. BrEA를 포함하는 시클로덱스트린 배합물을 다음과 같이 제조하였다. 45g의 히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 무균의 생리적 살린 1L에 첨가하고 투명한 용액을 얻을때까지 이 혼합물을 약 4-24시간 동안 저었다. 미분되지 않은 BrEA를 첨가하여 20mg/mL의 농도를 얻었고, 투명한 용액이 될 때까지 혼합물을 저었다. 구멍 크기 0.2 μ m의 여과기를 이용한 여과에 의해 이 용액을 살균하고 무균의 컨테이너로 분배시켰다. 화학식 1의 화합물을 약 15-100mg/mL로 포함하는 시클로덱스트린 제제를 제조하기 위해 유사한 방법을 이용할 수 있다. 화합물을 경구 또는 비경구(I.M., S.C., I.V.) 또는 구강에 의해 또는 설하 경로로 운반하기 위한 이 배합물을 이용한다.

실시예 16. 좌약 배합물. BrEA와 같은 화학식 1의 화합물을 포함하는 좌약 배합물을 다음과 같이 제조하였다. 미분되지 않은 충분한 BrEA를 측정하여 각 500mg의 BrEA를 포함하는 소망하는 수의 유닛을 얻었다. BrEA를 좌약 기재, 예컨대 식물성 오일에서 얻은 트리글리세라이드와 함께 혼합시켜 소망하는 특성, 예컨대 지방산 함량 약 0.1% w/w, 가수분해 수치 약 242, 요오드 수치 약 3, 수분 약 0.1% w/w 및 폐쇄된 모세관 용해점 약 35°C을 얻었다.

실시예 17. 인간의 HCV 임상 실험. HIV 및 HCV에 감염된 여성 환자에게 45% w/v 히드록시프로필-β-시클로덱스트린과 살린 중 20mg/mL의 BrEA를 포함하는 배합물을 이용하여 3일 연속으로 BrEA를 I.V. 복용시켰다. 3일의 치료 기간 동안, 매 4시간마다 4mL의 배합물(80mg BrEA)을 환자에게 투여하였다. 투여 전 환자의 HCV 수준은 PCR에 의해 측정시 6.5 Log_{10} 이었고, 투여 첫날의 HCV 수준은 6.2 Log_{10} , 투여 삼일째는 5.5 Log_{10} 그리고 마지막 복용량을 투여한 후 삼일째 날 4.9 Log_{10} 였다. PCR에 의해 측정한 HIV RNA 수준은 5.2 Log_{10} (투여전), 5.8 Log_{10} (첫째날), 5.9 Log_{10} (셋째날) 및 5.4 Log_{10} (6일째)였다. NK 세포 계수(세포/mm³)는 투여전, 0일 및 3일에 24, 41 및 38이었다.

실시예 18. 배합물. 폴리에틸렌 글리콜 300 중에 BrEA를 혼탁시키고, 이어서 프로필렌 글리콜과 벤질 벤조에이트를 첨가시켜 용액을 형성하며, 여기에 추가의 프로필렌 글리콜을 첨가시켜 소망하는 최종 부피까지 희석시킴으로써 100mg/mL의 BrEA, PEG300 ~30% v/v, 프로필렌 글리콜 30% v/v, 벤질 벤조에이트 30% v/v 및 벤질 알코올 2% v/v를 포함하는 배합물을 제조하였다. 이 방법을 후술한다.

계산된 양의 폴리에틸렌 글리콜 300을 혼합 용기에 넣었다. 그리고 나서, 혼합시키면서, 계산된 양의 BrEA를 용기에 첨가하고, 5분 이상 혼합시켜 연질의, 크림과 같은 액체를 형성하였다. 용기에 프로필렌 글리콜을 첨가하고 최소 5분동안 혼합시켜 균질한 혼탁액을 형성하였다. 계산된 양의 벤질 벤조에이트를 용기에 첨가하고, 약 5분 동안 혼합시켜 반투명한 액체 혼탁액을 형성하였다. 그리고 나서 프로필렌 글리콜을 첨가시켜 소망하는 최종 배합물을 얻고, 약 5분간 혼합시켰다. 바이알 당 1.2mL를 분배하는 부피 조제용 장치 세트로 약물 용액을 둟겼다. 질소압하에, 두개의 0.2μm 폴리비닐리덴 플루오라이드 여과기를 통해 연속하여 2cc 앰버(amber) 유리 바이알로 용액을 여과시켰다. 바이알은 테플론 피복된, 부틸 고무 마개로 캡핑되고 크림프(crimp) 봉인된다.

실시예 19. 기회 감염의 임상 프로토콜. 기회 감염(OIs)의 위험이 있는 말기 HIV-감염 환자에 100mg의 BrEA를 근육내 투여하는, 이중맹의, 무작위적, 플라시보 조절된 시험을 수행하였다. CD 세포 계수 ≤ 100세포/mm³, HIV RNA 1×10^6 copies/mL 및 카르노프스키(Karnofsky) 점수가 60 이상인 HIV-1 감응성 환자의 프로토콜 포함 가능성이 확인된다. 모든 임상 프로토콜에서 환자는 선별 평가에 앞서 동의서를 이해하고 서명해야 한다.

실시예 16의 BrEA 배합물을 이용하였다. 약물 또는 담체를 연속하는 3일 내지 5일간 투여하고, 이어서 약 35-90일, 예컨대 37일까지 관찰한다. 실례가 되는 치료 양생법은 5일간의 치료에 이어 37일까지 관찰하고, 이것을 총 7과정으로 42주 이상 반복한다. OIs의 분석 또는 억제 시간 뿐 아니라 OIs의 발병률을 모니터링하고 플라시보 대조군과 비교하였다. 추적 조사의 실험 종료 이후 2 또는 3개월 동안 매달 환자들을 모니터링한다. 예컨대, 결핵(TB), 캔디다증, 뉴모사이스티스 뉴모니아(PCP), 설사 또는 카포시 육종을 프로토콜의 종료시 평가함으로써 AIDS와 관련된 OIs 또는 질병의 발병을 모니터링한다. 환자가 기회 감염으로 명시된 한가지 이상의 프로토콜을 가진 것으로 진단되면, OI를 위한 치료법 프로토콜, 예컨대 캔디다증 또는 PCP를 위한 플루코나졸, 트리메토프림과 술파메톡사졸 또는 맵손을 개시한다. 그밖의 화학식 1 화합물을 가지고 유사한 프로토콜을 이용한다.

실시예 20. 인간의 HIV 임상 프로토콜. 100mg/mL의 BrEA, PEG300 ~30% v/v, 프로필렌 글리콜 30% v/v, 벤질 벤조에이트 30% v/v 및 벤질 알코올 2% v/v를 포함하는 배합물을 이용하여 HIV 감염된 환자에 25-200mg의 BrEA를 i.m. 주입하였다. 5일간 연속하여 일당 한번 환자에게 투여하고, 이어서 약 28일 또는 그 이상 BrEA 치료를 하지 않는다. 환자는 5일간 연속하여 BrEA를 투여하는 한번 이상의 과정을 제공받고, 적어도 약 28일의 무-투여 기간이 이어진다. 5회까지의 5일 치료와, 이어서 약 28일의 무투여를 제공받는다. 그 다음, 환자로부터 얻은 혈액 또는 혈장 샘플을 이용하여 유동 세포학과 그밖의 알려진 분석법에 의해 면역 반응을 분석하였다. 면역 세포 아집단 또는 다른 측정 마커를, 각 환자에서 샘플을 얻은지 24시간 이내에 분석하였다. 표지된 항체, 예컨대 형광성 염료(FITC, 피코에리트린, 알로피코시아닌 또는 PerCP)와 컨쥬게이트된 항 CD 항원 항체를 제조하고, 시판되는 시약을 사용하는 표준의 프로토콜에 따라 본질적으로 이용하였다. 예컨대, PharMingen, 1988 Research Products Catalog, 732-774쪽 기술적인 프로토콜, 182-295쪽 인간의 세포 표면 분자 및 2-173쪽 생쥐, 래트 및 햄스터의 세포 표면 분자, 그리고 344-489쪽 사이토ки나 케모킨 시약.

임상 프로토콜은, 치료받지 않은 HIV 감염 환자에 BrEA의 3분량 수준을 근육내로 투여하는, 단계 I/II, 공개-표지, 무작위적인 실험이다. 3개의 치료군이 존재하며 각 군은 2파트(파트 A와 B)로 구성된다. 실험 중 파트 A와 B를 통털어 환자는 동일한 용량의 BrEA를 수용한다. 환자가 항바이러스 반응(평균의 심사 및 기준선 수치 이하 적어도 0.5 log의 HIV RNA 역가)을 경험하거나 실험의 파트 A와 B 동안 받은 치료로부터 이득(평균의 심사 및 기준선 수치 이하 HIV RNA 역가의 어떠한 감소)을 얻는다면, 환자는 실시에 2의 BrEA 배합물을 이용한 5 일 치료 과정을 초기에 수용한 투여량으로 지속할 것이다. 치료 과정은 6회까지 반복될 수 있다.

실험 내내 모든 환자의 HIV RNA(Chiron Quantiplex™ 분지된 사슬 DNA 분석), T-세포 아집단[CD4/CD8], 프로바이러스의 HIV DNA(PBMC), 인터루킨[IL-2, 4, 6, 8, 10과 12](혈청), γ IFN(혈청), 인슐린-파 같은 성장 인자[IGF-1](혈청)과 종양 괴사 인자[TNF](혈청)의 수준을 모니터링한다. PBMC 정량적인 공동 배양(세포)을 환자의 샘플 아집단 상에서 수행한다. 추가의 활성 마커에 대한 분석을 수행할 수 있다. 화학과 혈액학의 패널 분석과 소변 검사가 계획된다. 부가로, 바이러스 역가 또는 미생물학적 배양에 대해 정기적으로 간염 B 및/또는 C 바이러스, 말라리아 또는 결핵에 공동 감염된 환자를 모니터링한다. 파트 A상 첫번째 투여와 파트 B상 마지막 투여 이후 약물 동력학을 측정하기 위해 환자의 아집단으로부터 연속적인 혈액과 소변 샘플을 수집할 수 있다.

치료는 한번 이상 근육내 주사하는 것으로 이루어진다. 근육내 주사는 다른 부위(즉, 왼쪽 또는 오른쪽의 팔 상측 또는 허벅지 또는 엉덩이)에 투여될 수 있고, 100mg 또는 200mg의 BrEA 단일 투여량은 100mg 미만(예컨대 50mg)이 되는 두번 이상의 보조투여로서 환자에 운반될 수 있다.

이 실험을 두개로 구분지어 구획 1과 2로 한다. 양 구획은 두개의 파트, 파트 A와 파트 B로 이루어진다. 실험에 합류한 첫 번째 12명의 환자를 구획 1로 기술한 설계내에 할당하였다. 남은 24명의 환자는 실험상 구획 2에 넣었다. 각 구획의 설계는 아래에서 제공한다.

파트 A는 BrEA 배합물을 단일의, 근육내 주사하는 것으로 이루어진다. 환자가 주사를 맞은 날이 연구 1일이다. 연구 1일을 시작하면서, 약물동력학 하위 집단에 참여한 환자에서 연속적인 혈액과 소변 샘플을 수집한다. 실험내 파트 B는 연구 8일(구획 1) 또는 연구 15일(구획 2)에 시작한다.

구획 1 파트 B는, 파트 A 실험에서 수용한 동일한 투여량을 가지고 실시에 1의 화합물을 5일 연속 일당 근육내 주사하는 것으로 이루어진다. 환자가 첫번째 투여받은 날은 연구 약 8-12일이 될 것이다. 5 일 치료 과정에 이어서 대략 28 일(또는 8일의 첫번째 투여로부터 40일의 두번째 치료과정의 개시까지 약 32일) 관찰기간이 따라온다. 관찰 기간 동안, 다양한 검사를 위해 환자들은 매주마다 병원으로 돌아와야 한다. 연구 약 12-17일을 시작하면서, 약물동력학 하위 집단에 참여한 환자에서 연속적인 혈액과 소변 샘플을 수집한다.

구획 2 파트 B는, 파트 A 실험에서 수용한 동일한 투여량을 가지고 실시에 2의 화합물을 5일 연속 일당 근육내 주사하는 것으로 이루어진다. 환자가 첫번째 투여받은 날은 연구 약 15일이 될 것이다. 5-일 치료 과정에 이어서 대략 45일(또는 연구 15일의 첫번째 투여로부터 연구 64일의 다음 치료과정의 개시까지 약 49일) 관찰기간이 따라온다. 관찰 기간 동안, 다양한 검사를 위해 환자들은 매주마다 병원으로 돌아와야 한다. 연구 약 19일을 시작하면서, 약물동력학 하위 집단에 참여한 환자에서 연속적인 혈액과 소변 샘플을 수집한다.

투여 단계 확대 연구 중 무작위화는 다음과 같다. 치료군 당 12명의 환자 중 4명을 파트 B에 따라 5일간 일당 투여하고 약물 관련의 심각한 부작용이 발견되지 않으면, 후원자와 연구자간 상담 후, 다음의 높은 투여 수준으로 분량을 높인다.

등록된 첫번째 네명의 환자는 50mg 투여군으로 할당한다. 심각한 약물-관련 부작용이 없다면, 다음 8명의 대상에게 50mg이든지 또는 100mg의 투여 수준을 1:1 비율로 무작위화한다. 100mg을 수용한 환자에서 심각한 약물 관련 부작용이 발생하지 않으면, 그 다음 24명의 환자에게 50, 100 또는 200mg의 투여 수준을 1:2:3 비율로 무작위화한다.

투여군의 12명 환자 중 4명이 심각한 약물 관련 사건(등급 III 또는 IV)을 경험하면, 추가로 2명의 환자를 동일한 투여 수준에 적용시킨다. 덧붙여, 다음 투여 수준상에 등록된 환자는, 등록되었다면, 안전성이 확인될 때까지 일시적으로 보류시킨다. 추가된 2명의 환자 중 한명이 심각한 약물-관련 사건을 경험하면, 이와 같은 수준의 투여는 중단된다. 후원자와 연구자간 상담 후, 최대 허용되는 복용량(MTD)를 결정하기 위해 투여-한계군과 다음으로 낮은 투여량 사이의 투여량으로 추가의 환자들을 적용시킨다. 특정한 복용량 수준에 추가의 환자들을 등록하는 것은 프로토콜 수정으로 결정된다.

이 결과는, BrEA의 단일 50mg 또는 100mg의 투여에 의해 환자의 혈액중에 순환하는 활성화 CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포(예컨대, CD8⁺, CD69⁺, CD25⁻ 세포)의 수가 증가하는 것을 지적한다. 또한, 순환하는 수지상 전구체 세포, NK 세포, LAK 세포 및 ADCC 기능(CD8⁺, CD16⁻ 면역 세포 아집단에 의해 조절되는 항체-의존적인 세포-매개성 세포 독성)을 조절하는 세포의 수가 증가하였다. 5일의 연속적인 투여에 따라 일반적으로 추가적인 증가가 관찰된다.

결과 중 몇몇을 아래에 요약한다. 과정 1, 2와 3은 BrEA(주사 당 50 또는 10mg의 BrEA)를 일당 한번 주사하는 5일 연속의 각 치료 양생법을 언급한다. 후술하는 다이아그램에서, HE2000은 100mg/mL의 BrEA, PEG300 ~30% v/v, 프로필렌 글리콜 30% v/v, 벤질 벤조에이트 30% v/v 및 벤질 알코올 2% v/v를 포함하는 배합물을 의미한다. 아래에 표시한 수치는 기준선(투여를 개시하는 당일)과 환자가 한번 이상 BrEA를 수용한 후 다양한 시점에서, 환자의 혈액 샘플로부터 얻은 것이다. 이 결과는 면역 세포 집단에서 Th1 반응과 관련한 사이토킨 발현 프로파일이 현저하게 증가하는 것을 표시한다. 프로토콜 초기에 환자는 적어도 200/mm³의 CD 계수와 5,000 내지 1 x 10⁶ RNA copies/mL의 혈청 HIV RNA 부하를 갖는다. 한 과정의 BrEA(5일 연속 일당 i.m.주사)를 투여한 후, 모든 환자에서, 활성화 CD8 T 세포(예컨대, CD8⁺, CD69⁺, CD25⁻), LAK 세포(예컨대, CD8⁺, CD16⁺, CD38⁺), NK 세포(예컨대, CD8⁻, CD16⁺), ADCC 세포(예컨대, CD8⁻, CD16⁺) 및 수지상 세포(Lin⁻, HLA-DR⁺, CD11c⁺ 또는 Lin⁻, HLA-DR⁺, CD123⁺)를 포함하는 면역 세포의 수준이 증가하였다. 사이토킨 생성 중 Th2를 Th1으로 이동시키며, CD4 IFN γ 가 8% 내지 63%의 중간에서 나아가는 한편, CD4 IL-10의 평균 생성은 세포의 66% 내지 4%의 중간으로부터 떨어진다.

아래의 다이아그램에서 기준선 수치를 "BL" 또는 "pre"로 표시한다.

BrEA 치료 후 면역페노타입의 증가 페노타입	기준선 ^a	과정 1		
		과정 2	과정 3	
CD8+CD69+CD25- 18	54 n= (13) ^b p= <0.001	56 (13) <0.001	75 (9) 0.04	
CD8+CD16+CD38+ 8	27 n= (10) ^b p= <0.001	28 (10) 0.047	25 (4) 0.02	
CD8-CD16+	53 n= (12) ^b p= <0.001	253 (12) 0.02	288 (4) 0.02	249 (2) 0.04
Lin- HLA-DR+ CD11c+/CD123+	3.2 n= (10) ^b p= <0.001	17.7 (10) 0.02	11.4 ^c (5) 0.02	14.7 ^c (4) 0.04
IL2+CD4 ^d	3.14 ^e n= 13 ^b p= <0.001	29.25 13 0.09	31.42 3 0.09	13.59 4 0.04
IL10+CD4 ^d	66 n= 13 ^b p= 0.005	20.9 13 0.005	8.9 5 0.005	15.3 3 0.03
Th1 반응 ^d	17 n= (13) ^b p= 0.001	66 (13) 0.033	64 (5) 0.033	53 (5) 0.025

^a중간 수치의 세포/μL

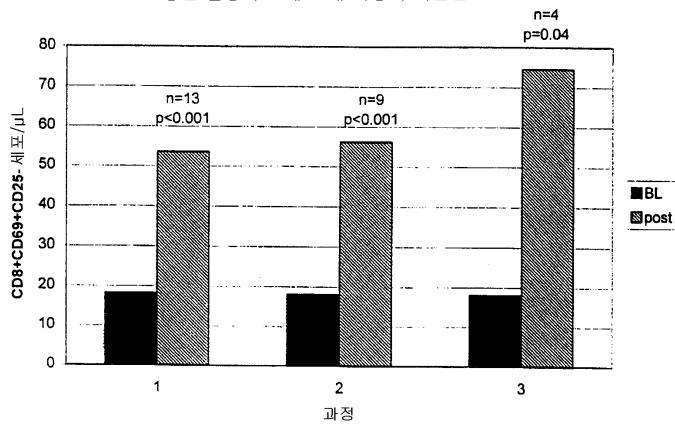
^b폐어값 T 테스트

^c두번째와 세번째 과정을 경험한 환자에 대해 기준선에서 측정 불가,
두번째 과정의 개시 기준선 수치=6.4

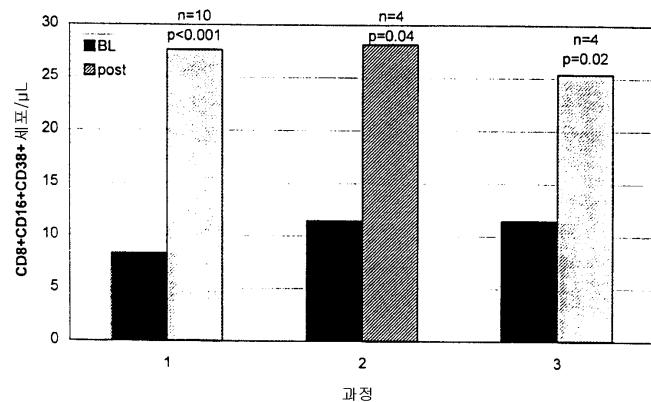
^dCD4의 %

^e8일부터 기준선 수치

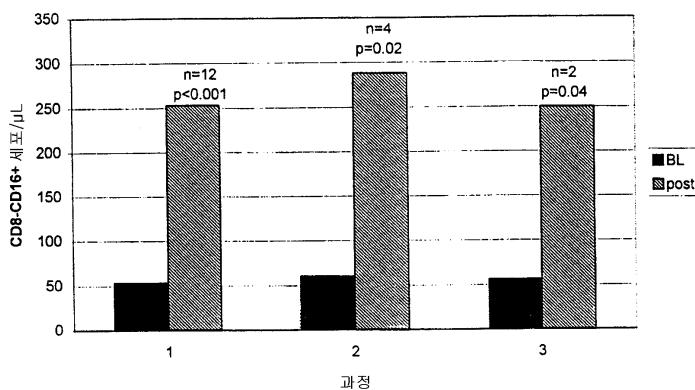
중간 활성화 T 세포 대 과정의 기준선



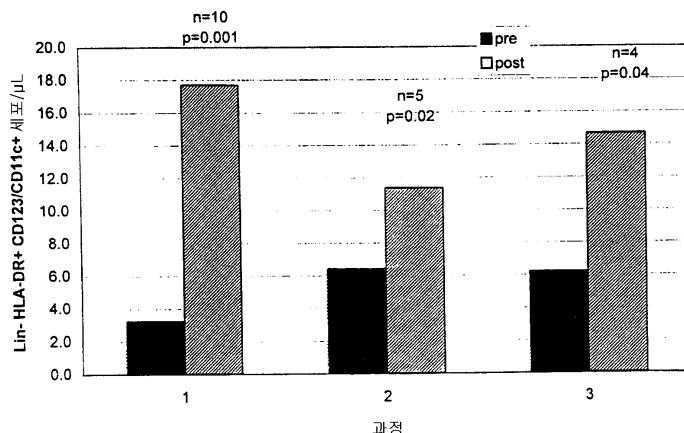
중간 LAK 반응 대 과정의 기준선, 반응자



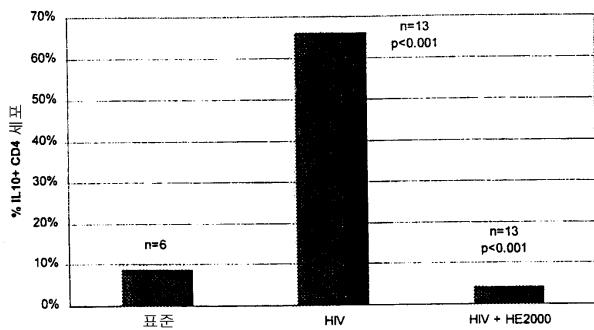
중간 NK, ADCC 반응자 대 과정의 기준선



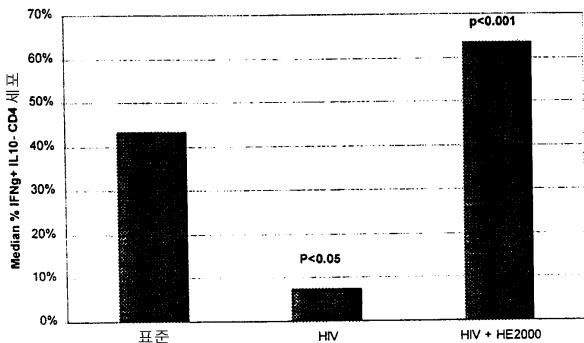
과정의 중간 수지상 세포 반응



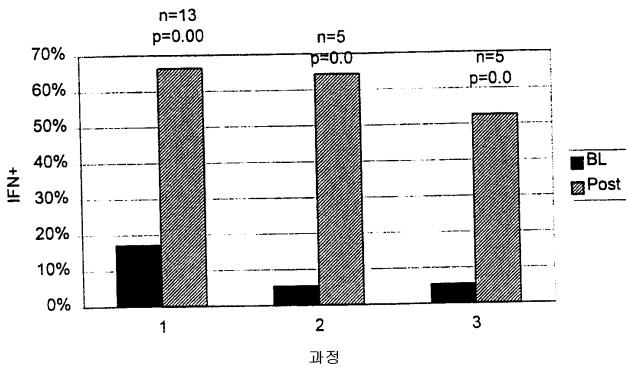
HE2000는 HIV중 IL10+CD4 세포를 표준화함



HE2000는 Th1 세포 퍼센티지를 증가시킴



중간 Th1 (IFNg+우성) 반응 대 기준선



실시예 21. HIV 감염 징후의 치료. 장기간의 설사를 갖는 HIV 감염된 두명의 환자에게 다음과 같이 BrEA를 복용시켰다. BrEA 배합물(25% v/v PEG 300, 12.5% v/v 에탄올, 5% v/v 벤질 벤조에이트, ~57.5% v/v 프로필렌 글리콜 중 40mg/mL BrEA)을 피하내로 운반시켰다. 환자는 10일 동안 일당 1.5mL로 60mg의 BrEA를 수용한다. 투여기간 중, 설사가 멈추었다. 투여 종료 10일 후, 설사가 다시 시작되었다. 경구로 BrEA를 수용한 다른 환자에서, 또한 설사가 경감되었다.

실시예 22. 피하-용 배합물. 여기서 기술한바에 따라 본질적으로 BrEA 배합물을 제조하였다. 배합물은 50mg/mL의 BrEA, 40% v/v PEG 200, 2% v/v 벤질 알코올, 2% v/v 벤질 벤조에이트와 ~66% v/v 프로필렌 글리콜(qs)를 포함한다. 본 배합물은 구체적으로 화합물의 피하 투여용으로 적절하다.

실시예 23. BrEA 헤미하이드레이트의 제조 - 방법 1. 에피안드로스테론의 브롬화에 이어 메탄올로부터 결정화시킴으로써 조(crude) BrEA를 제조하였다. 온건하게 교반시키면서 환류하는 에탄올 75mL 중에 25g의 조 BrEA를 용해시켜 헤미하이드레이트를 제조하였다. 교반과 함께 용액의 환류를 유지시키면서 BrEA의 용액에 12.5mL의 물을 천천히 첨가시켰다. 용액의 교반을 유지하면서 용액을 약 20-25°C까지 냉각시키고 약 20-25°C에서 약 15분간 유지시켜 BrEA 헤미하이드레이트 결정의 혼탁액을 얻었다. 여과에 의해 결정을 회수하고, 약 20-25°C에서 물:에탄올(5:1 v/v)의 25mL 용액으로 세척한 다음, 생성물의 중량이 일정해질 때까지 50-60°C에서 약 13시간 동안 진공 건조시켰다. 결정은 주로 막대기와 바늘 형태이고, 타블렛과 같은 그밖의 형태를 소량으로 포함한다.

이 방법은, KF 분석에 의한 수분 함량 2.6% w/w, HPLC 면적 분석에 의한 순도 100%, 1741cm^{-1} 와 1752cm^{-1} 에서 카르보닐 피크를 갖는 FTIR 스펙트럼의 BrEA 헤미하이드레이트 22.5g(수율 90%)을 제공한다. 무수 BrEA의 FTIR 정밀 검사는 1749cm^{-1} 에서 카르보닐의 단일 피크를 표시한다. DSC 정밀 검사는 세개의 흡열을 표시한다. 하나는 약 $109\text{--}110^\circ\text{C}$ 의 시작 및 약 150°C 의 종료와 함께 넓고 얇은 피크를 갖는다. 이 넓은 DSC 피크는 샘플의 온도가 증가함에 따라 헤미하이드레이트 결정에서 빠져나가는 물의 손실과 일관된 것이다. 약 $83\text{--}100^\circ\text{C}$ 의 두번째 흡열은 소량의 잔여 에탄올이 샘플로부터 유실되는 것과 일관된다. 무수 BrEA의 DSC 정밀 검사는 헤미하이드레이트에서 관찰되는 넓은 발열을 갖지 않는다. 또한 $100\text{--}150^\circ\text{C}$ 에 걸쳐서 헤미하이드레이트로부터의 물의 손실과 일관되게, 약 $163\text{--}164^\circ\text{C}$ 에서 헤미하이드레이트 DSC 정밀 검사 중 날카로운 세번째 흡열 피크가 존재하고, 이것은 무수 BrEA의 용해점이다. USP 방법<197>을 이용하여 FTIR을 얻었고, 이 때 BrEA 헤미하이드레이트 샘플은 KBr에서 제조하였다. 가열률 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 으로 25°C 부터 250°C 까지 스캐닝 함으로써 DSC 온도 기록도를 작성하였다.

실시예 24. BrEA 헤미하이드레이트의 제조 - 방법 2. 적당하게 교반시키면서 환류하는 아세톤 40mL 중에 10g의 조 BrEA를 용해시켜 헤미하이드레이트를 제조하였다. 교반과 함께 용액의 환류를 유지시키면서 BrEA의 용액에 4.0mL의 물을 천천히 첨가시켰다. 용액의 교반을 유지하면서 용액을 약 $20\text{--}25^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키고 약 $20\text{--}25^\circ\text{C}$ 에서 약 15분간 유지시켜 BrEA 헤미하이드레이트 결정의 혼탁액을 얻었다. 여과에 의해 결정을 회수하고, 약 $20\text{--}25^\circ\text{C}$ 에서 물:아세톤(10:1 v/v)의 6.0mL 용액으로 세척한 다음, 생성물의 중량이 일정해질 때까지 $50\text{--}60^\circ\text{C}$ 에서 하룻밤동안(약 13-15시간) 진공 진조시켰다. 이 방법은, KF 분석에 의한 수분 함량 2.6% w/w와 1741cm^{-1} 와 1752cm^{-1} 에서 카르보닐 피크를 갖는 FTIR 스펙트럼의 BrEA 헤미하이드레이트 7.0g(수율 70%)을 제공한다.

실시예 25. BrEA 헤미하이드레이트 입자 크기의 분석. 여기서 기술한 바와 같이 BrEA 헤미하이드레이트 결정을 본질적으로 제조하고 입자 크기 측정기(Malvern instruments)를 이용하여 측정하였다. 이용된 분석 모델은 다중분산(polydisperse) 샘플과 부피 분배 타입에 대한 것이다. 분석 결과, 결정의 직경 크기는 약 $0.5\mu\text{m}$ 내지 약 $880\mu\text{m}$ 범위로 나타났다. 약 90%의 결정이 약 $20\mu\text{m}$ 내지 약 $220\mu\text{m}$ 의 직경을 가졌고, 대다수의 결정은 약 $30\text{--}200\mu\text{m}$ 의 직경을 가졌다. 결정의 평균 직경은 약 $93\mu\text{m}$ 였다. 결정의 구체적인 표면적은 약 $0.25\text{m}^2/\text{g}$ 이었다.

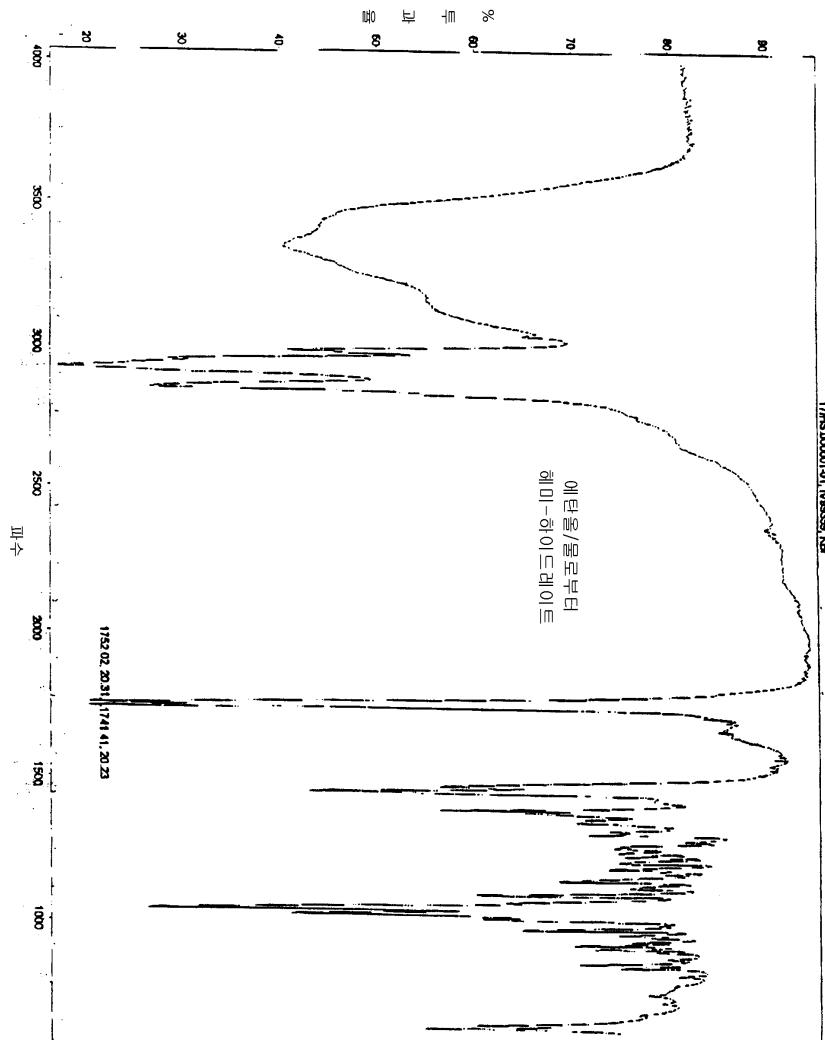
여기서 기술한 어떠한 여러가지의 특정 구체예, 화합물 또는 조성물은, 그밖의 적절한 특성을 포함하도록, 예컨대 본 명세서와 인용된 참조에서 기술한 모든 그밖의 특정 구체예에 표시하였듯이, 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이미 지적하지 않은 범위까지도 추가로 변형될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

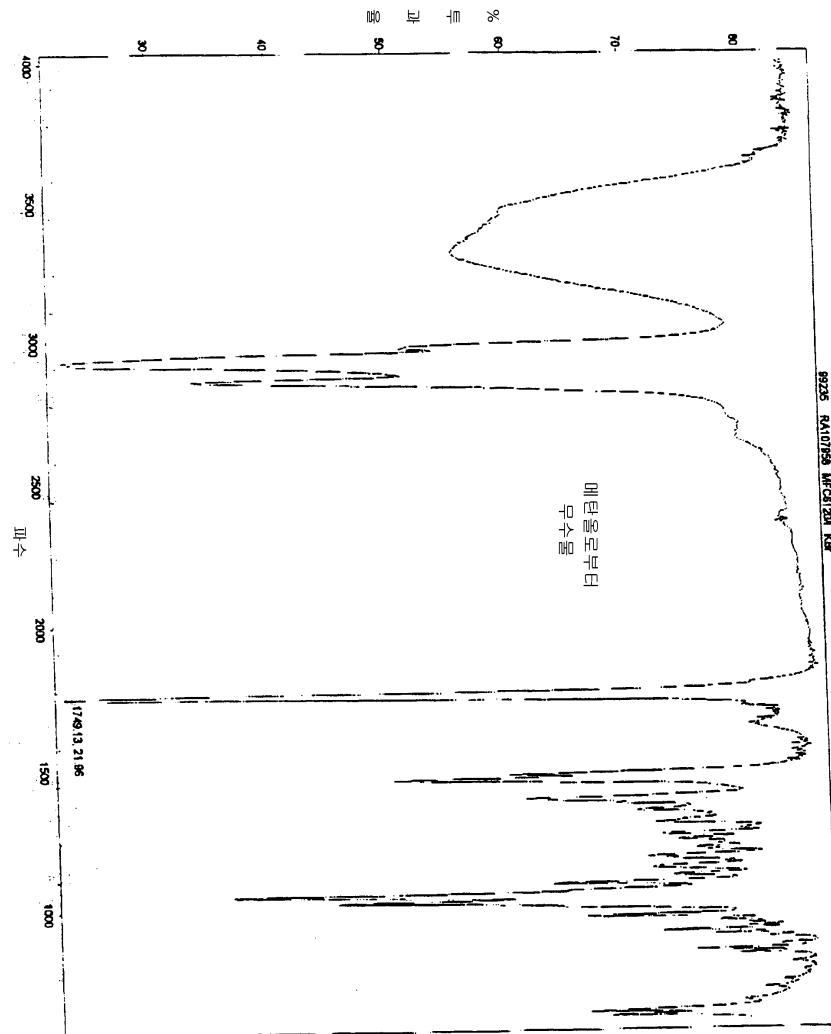
도 1은 USP 방법 <197>에 의해 얻은, 에탄올과 물로부터 BrEA의 침강에 의해 제조된 BrEA 헤미하이드레이트의 FTIR(푸리에 변환 적외선) 스펙트럼이다. 도 2는 무수의 메탄올로부터 BrEA의 침강에 의해 제조된 무수 BrEA의, USP 방법 <197>에 의해 얻은 FTIR 스펙트럼이다. 도 3은 에탄올과 물로부터 BrEA의 침강에 의해 제조된 BrEA 헤미하이드레이트의 DSC 흡열성을 나타낸다. 도 4는 무수 메탄올로부터 BrEA의 침강에 의해 제조된 무수 BrEA의 DSC 흡열성을 나타낸다. 도 5는 에탄올과 물로부터 BrEA의 침강에 의해 제조된 BrEA 헤미하이드레이트의 XRD(분말 X-선 회절) 스펙트럼이다. 도 6은 USP 방법 <197>에 의해 얻은 아세톤과 물로부터 BrEA의 침강에 의해 제조된 BrEA 헤미하이드레이트의 FRIR 스펙트럼이다.

도면

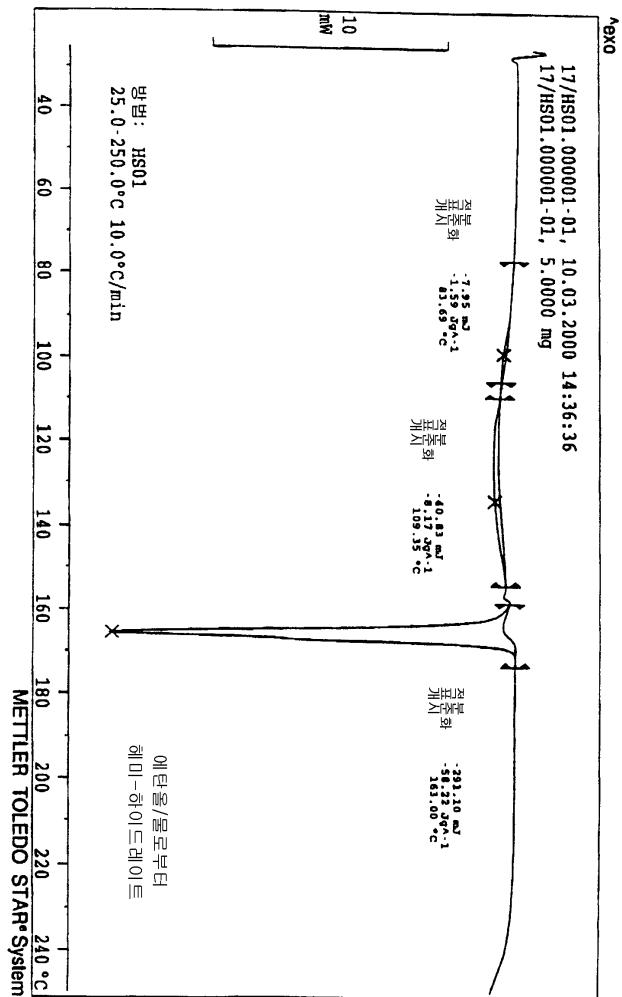
도면1



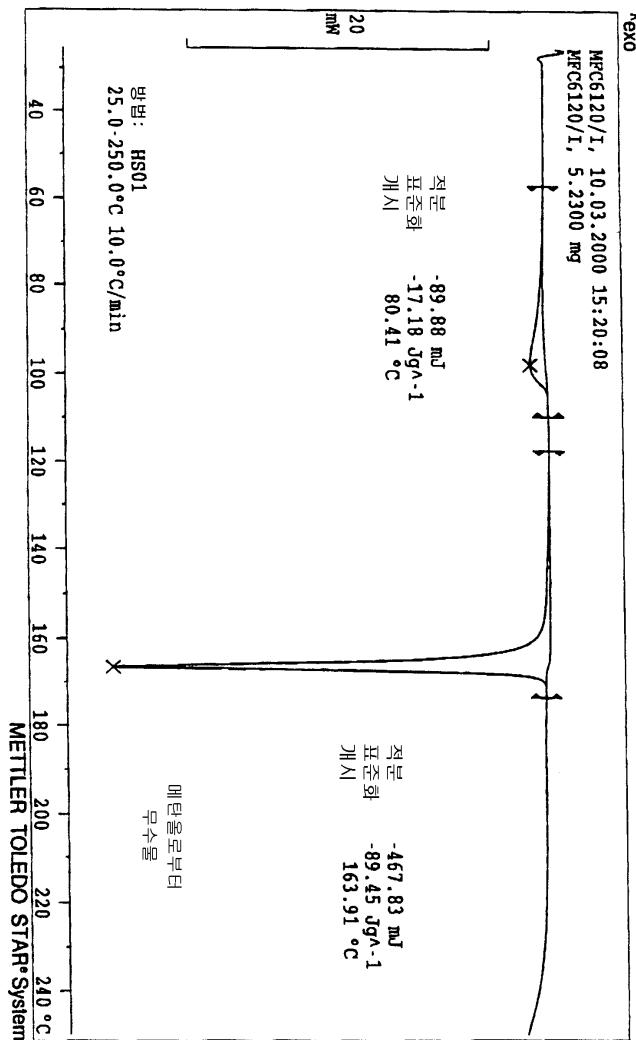
도면2



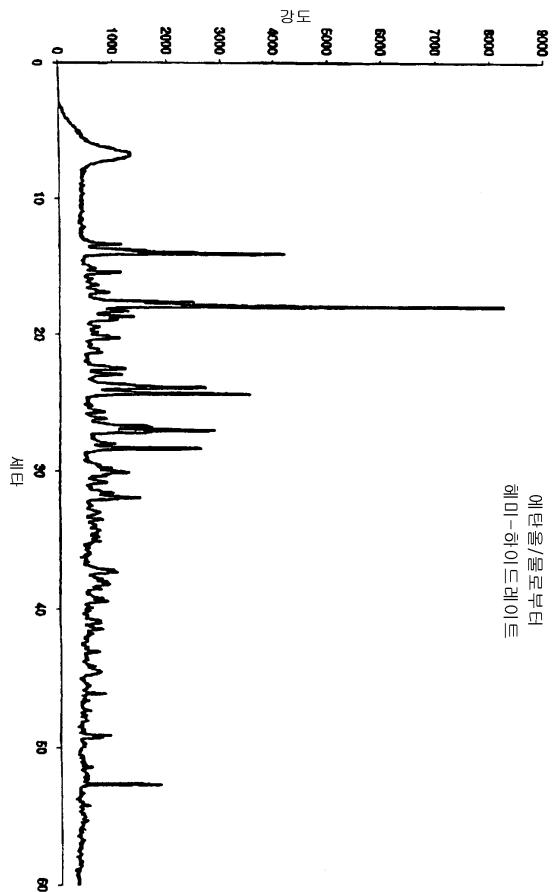
도면3



도면4



도면5



도면6

