	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0083900 (43) 공개일자 2012년07월26일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 211/52 (2006.01) C07D 211/20 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7011586 (22) 출원일자(국제) 2010년10월07일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년05월04일 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/051731 (87) 국제공개번호 WO 2011/044309 국제공개일자 2011년04월14일 (30) 우선권주장 61/249,270 2009년10월07일 미국(US)		(71) 출원인 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 (72) 발명자 하이네스, 존 미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프 로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내 카터, 퍼시 에이치. 미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프 로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내 (뒷면에 계속) (74) 대리인 이귀동, 양영준

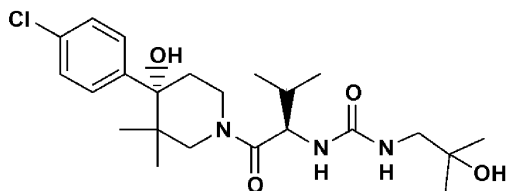
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 케모카인 수용체 활성의 조절제로서의 피페리딘 유도체의 전구약물

(57) 요약

본원은 하기 화학식 I의 화합물의 전구약물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 기재한다. 또한, 본 발명의 전구약물 화합물을 사용하여 염증성 질환, 예컨대 천식 및 알레르기성 질환, 뿐만 아니라 자가 면역 병리상태, 예컨대 류마티스 관절염을 치료 및 예방하는 방법이 개시된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

코넬리우스, 린돈 에이.엠.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

다르, 티.지. 무랄리

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

던시아, 존 브이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

나이르, 사티쉬

인도 방갈로르 560076 코타누르 상가미트라 레지던
시 아파트먼트 306

산텔라, 조세프 비.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

워리어, 자야쿠마르 에스.

인도 방갈로르 560076 반네가타 로드 만트리 레지
던시 28/103

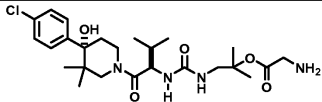
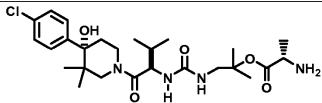
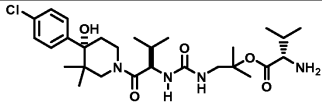
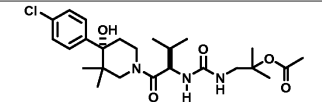
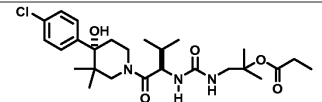
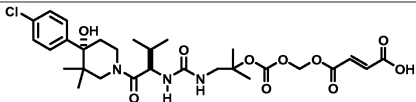
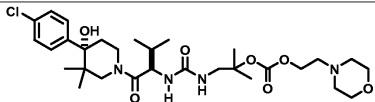
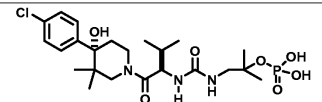
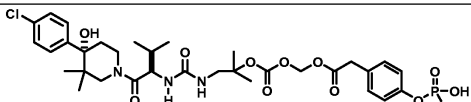
우, 홍

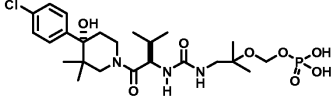
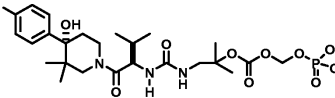
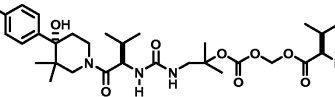
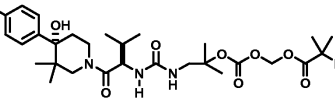
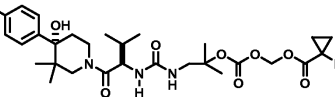
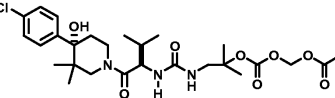
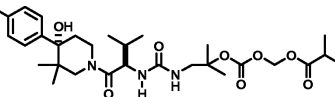
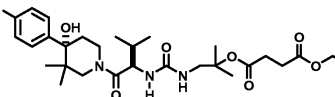
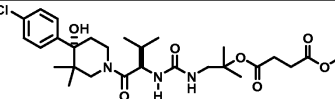
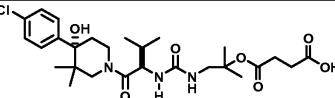
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼 컴퍼니 내

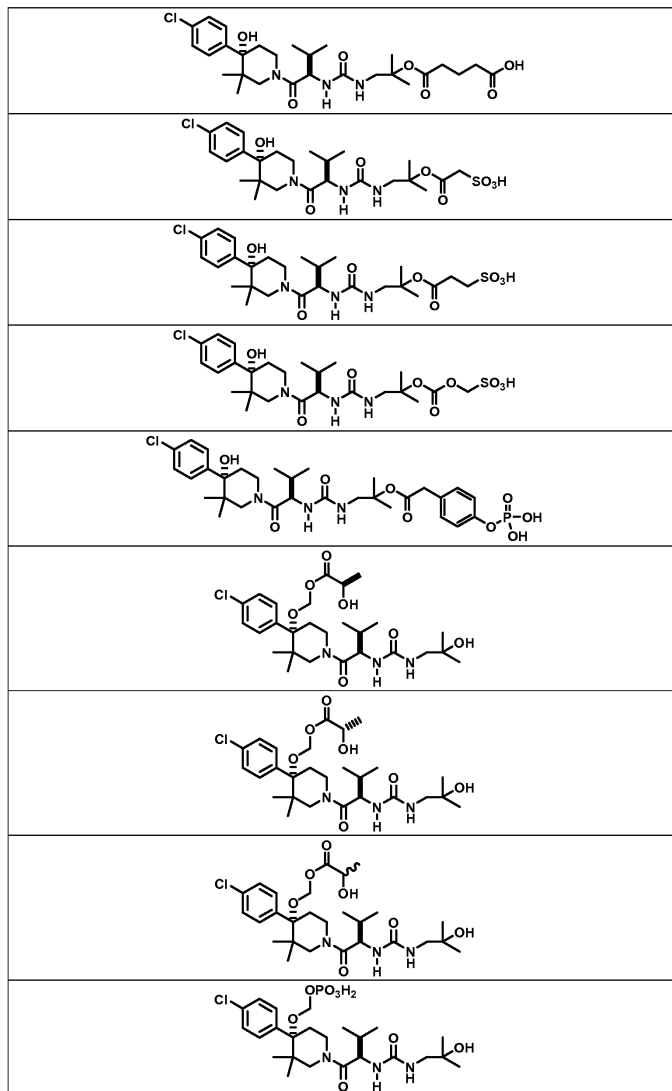
특허청구의 범위

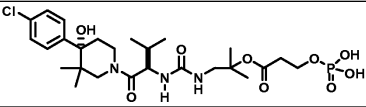
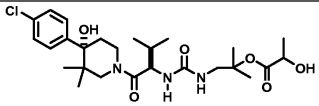
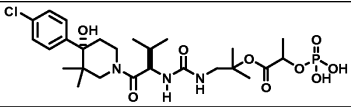
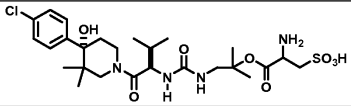
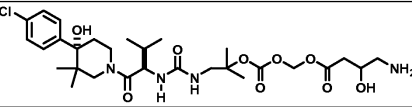
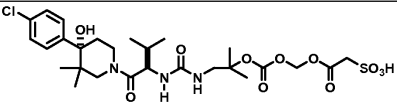
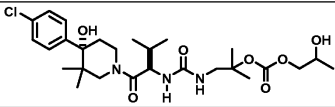
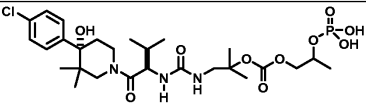
청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태.

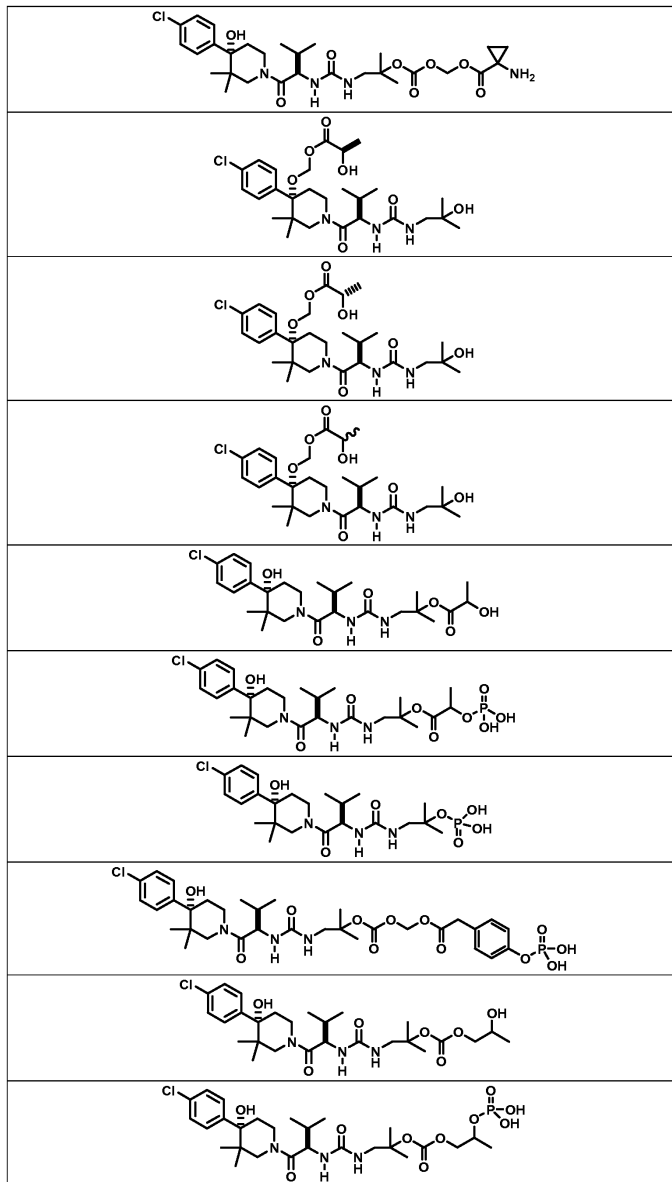













청구항 2

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태.



청구항 3

제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 하나 이상의 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 4

제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 하나 이상의 제2항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성이 CCR-1 또는 CCR-1 수용체 활성인 방법.

청구항 7

골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 폐양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 재협착, 기관 이식, 다발성 골수종, 결장직장암, 간세포암 및 기타 암으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 8

염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법.

청구항 9

하나 이상의 제1항의 화합물을 제제화하는 것을 포함하는, 골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 폐양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증 및 류마티스 관절염의 치료를 위한 의약의 제조 방법.

청구항 10

요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 요법을 필요로 하는 환자의 치료 방법.

청구항 11

골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 폐양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 재협착, 기관 이식, 다발성 골수종, 결장직장암, 간세포암 및 기타 암으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제3항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 12

염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제3항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법.

청구항 13

제3항의 조성물을 유용한 제약 투여-형태로 제제화하는 것을 포함하는, 골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 폐양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증 및 류마티스 관절염의 치료를 위한 의약의 제조 방법.

청구항 14

요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제3항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 요법을 필요로 하는 환자의 치료 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 케모카인 수용체 활성의 피페리딘yl 조절제의 전구약물, 이를 함유하는 제약 조성물, 및 염증성 질환, 알레르기성 및 자가면역 질환, 특히 류마티스 관절염 및 이식 거부 치료 및 예방을 위한 작용제

[0001]

로서 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 케모카인은 분자량 6 내지 15 kDa의 화학주성 시토카인으로서, 매우 다양한 세포에 의해 방출되어 다른 세포 유형 중에서도 단핵구, 대식세포, T 및 B 림프구, 호산구, 호염기구 및 호중구를 유인하고 활성화시킨다. 아미노산 서열 중 처음 2개의 시스테인이 단일 아미노산에 의해 분리되어 있는지 (CXC) 또는 인접해 있는지 (CC)에 따라 케모카인에는 2개의 주요 클래스, 즉 CXC 및 CC가 존재한다. CXC 케모카인, 예컨대 인터류킨-8 (IL-8), 호중구-활성화 단백질-2 (NAP-2) 및 흑색종 성장 자극 활성 단백질 (MGSA)은 호중구 및 T 림프구에 대해 1차적으로 화학주성인 반면, CC 케모카인, 예컨대 RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , 단핵구 화학주성 단백질 (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 및 MCP-5) 및 예오탁신 (-1 및 -2)은 다른 세포 유형 중에서도, 대식세포, T 림프구, 호산구, 수지상 세포 및 호염기구에 대해 화학주성이다.
- [0003] 케모카인은 "케모카인 수용체"라 명명된 G-단백질-커플링된 7개-막횡단-도메인 단백질의 패밀리에 속하는 특이적 세포-표면 수용체에 결합한다. 케모카인 수용체가 이들의 동족 리간드에 결합함에 따라, 이들은 회합된 삼량체 G 단백질을 통해 세포내 신호를 변환하여, 다른 반응 중에서도, 세포내 칼슘 농도의 신속한 증가, 세포 외형의 변화, 세포 부착 분자 발현의 증가, 탈과립화, 및 세포 이동의 촉진을 일으킨다. 하기 특징적 패턴을 갖는 CC 케모카인에 결합하거나 이에 반응하는 10종 이상의 인간 케모카인 수용체가 존재한다: CCR-1 (또는 "CKR-1" 또는 "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES]; CCR-2A 및 CCR-2B (또는 "CKR-2A"/"CKR-2B" 또는 "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5]; CCR-3 (또는 "CKR-3" 또는 "CC-CKR-3") [예오탁신-1, 예오탁신-2, RANTES, MCP-3, MCP-4]; CCR-4 (또는 "CKR-4" 또는 "CC-CKR-4") [TARC, MDC]; CCR-5 (또는 "CKR-5" 또는 "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β]; CCR-6 (또는 "CKR-6" 또는 "CC-CKR-6") [LARC]; CCR-7 (또는 "CKR-7" 또는 "CC-CKR-7") [ELC]; CCR-8 (또는 "CKR-8" 또는 "CC-CKR-8") [I-309]; CCR-10 (또는 "CKR-10" 또는 "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3]; 및 CCR-11 [MCP-1, MCP-2 및 MCP-4].
- [0004] 포유동물 케모카인 수용체 이외에, 포유동물 시토메갈로바이러스, 헤르페스바이러스 및 폭스바이러스는 감염된 세포에서 케모카인 수용체의 결합 성질을 갖는 단백질을 발현시키는 것으로 나타났다. RANTES 및 MCP-3과 같은 인간 CC 케모카인은 이들 바이러스에 의해 코딩된 수용체를 통해 칼슘을 신속하게 이동시킬 수 있다. 수용체의 발현은 감염에 대한 정상 면역계 감시 및 반응을 파괴함으로써 감염을 허용할 수 있다. 또한, CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 및 CCR8과 같은 인간 케모카인 수용체는 예를 들어 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)와 함께 미생물에 의한 포유동물 세포의 감염에 대한 공동-수용체로서 작용할 수 있다.
- [0005] 케모카인 및 그의 동족 수용체는 염증성, 감염성 및 면역조절 장애 및 질환, 예를 들어 천식 및 알레르기성 질환, 뿐만 아니라 자가면역 병리상태, 예컨대 류마티스 관절염 및 아테롬성동맥경화증의 중요한 매개인자로서 관련되어 왔다 (문헌 [Carter, P.H., Current Opinion in Chemical Biology 2002, 6, 510]; [Trivedi et al., Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191]; [Saunders et al., Drug Disc. Today 1999, 4, 80]; [Premack et al., Nature Medicine 1996, 2, 1174]에서 검토). 예를 들어, 케모카인 대식세포 염증성 단백질-1 (MIP-1 α) 및 그의 수용체 CC 케모카인 수용체 1 (CCR-1)은, 백혈구를 염증 부위로 유인한 후, 이들 세포를 활성화시키는 데 중추적인 역할을 한다. 케모카인 MIP-1 α 가 CCR-1에 결합하는 경우에, 이는 세포내 칼슘 농도의 신속한 증가, 세포 부착 분자 발현의 증가, 세포 탈과립화, 및 백혈구 이동의 촉진을 유도한다.
- [0006] 추가로, 인간에서 MIP-1 α 의 화학주성 성질은 실험적으로 입증된 바 있다. MIP-1 α 를 피내 주사한 경우에 인간 대상체는 주사 부위의 빠르고 유의한 백혈구 유입을 경험하였다 (문헌 [Brummet, M.E., J. Immun. 2000, 164, 3392-3401]).
- [0007] MIP-1 α /CCR-1 상호작용의 중요성은 유전학적으로 변형된 마우스를 이용한 실험에 의해 입증된 바 있다. MIP-1 α -/- 마우스는 정상 개수의 백혈구를 갖지만, 면역 공격 후 바이러스성 염증 부위 내로 단핵구를 동원할 수 없었다. 최근에, MIP-1 α -/- 마우스는 콜라겐 항체 유도성 관절염에 대해 내성인 것으로 나타났다. 마찬가지로, CCR-1 -/- 마우스는 생체내에서 MIP-1 α 에 의한 부하성 호중구를 동원할 수 없었고; 또한, CCR-1이 없는 마우스의 말초 혈액 호중구는 MIP-1 α 에 반응하여 이동하지 않았고, 이에 따라 MIP-1 α /CCR-1 상호작용의 특이성이 입증되었다. MIP-1 α -/- 및 CCR-1 -/- 동물의 생존력 및 일반적으로 정상적인 건강상태는 MIP-1 α /CCR-1 상호작용의 붕괴가 생리학적 위기를 유도하지 않는다는 점에서 주목할 만하다. 종합하면, 이러한 데이터는 MIP-1 α 의 작용을 차단하는 분자가 다수의 염증성 및 자가면역 장애를 치료하는 데 유용할 것이라는 결론을 유도한다. 이 가설은 이제 하기에 기재되는 바와 같이 다수의 상이한 동물 질환 모델에서 확인되었다.

[0008] MIP-1 α 가 류마티스 관절염을 앓는 환자의 활액 및 혈액에서 상승한다는 것은 공지되어 있다. 더욱이, 몇몇 연구에서는 류마티스 관절염을 치료하는 데 있어서 MIP-1 α /CCR1 상호작용의 길항작용의 잠재적인 치료 가치가 입증된 바 있다.

[0009] 또한, CCR-1이 케모카인 RANTES, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4 및 MIP-1에 대한 수용체임에 주목해야 한다 (문헌 [Carter, P.H., Curr. Opin Chem. Bio. 2002, 6, 510-525]). 본원에 기재된 화학식 I의 신규 화합물은 CCR-1 수용체에 결합함으로써 MIP-1 α 를 길항하는 것으로 추정되기 때문에, 이러한 화합물이 또한 CCR-1에 의해 매개되는 상기 리간드 작용의 효과적인 길항제일 수 있다. 따라서, 본원에서 "MIP-1 α 의 길항작용"에 대해 언급되는 경우, 이는 "CCR-1의 케모카인 자극의 길항작용"에 상당하는 것으로 가정한다.

[0010] 최근, 다수의 집단에서 MIP-1 α 의 소분자 길항제의 개발을 기재하고 있다 (문헌 [Carson, K.G. et al., Ann. Reports Med. Chem. 2004, 39, 149-158]에서 검토).

발명의 내용

[0011] 따라서, 본 발명은 MIP-1 α 또는 CCR-1 수용체 활성의 길항제 또는 부분 효능제/길항제의 전구약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0012] 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물의 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 류마티스 관절염 및 이식 거부 치료의 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물의 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염 및 이식 거부의 치료 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물의 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법을 제공한다.

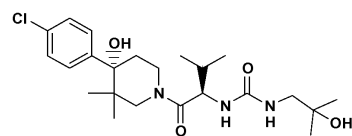
[0015] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 피페리디닐 유도체의 전구약물을 제공한다.

[0016] 본 발명은 염증성 질환 치료용 의약의 제조를 위한 피페리디닐 유도체의 전구약물의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물의 전구약물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0018] <화학식 I>

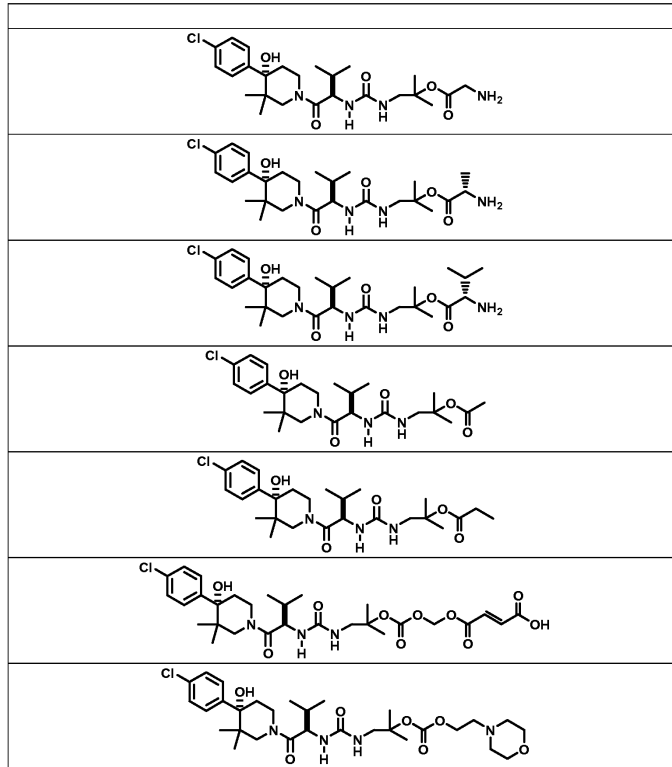


[0019]

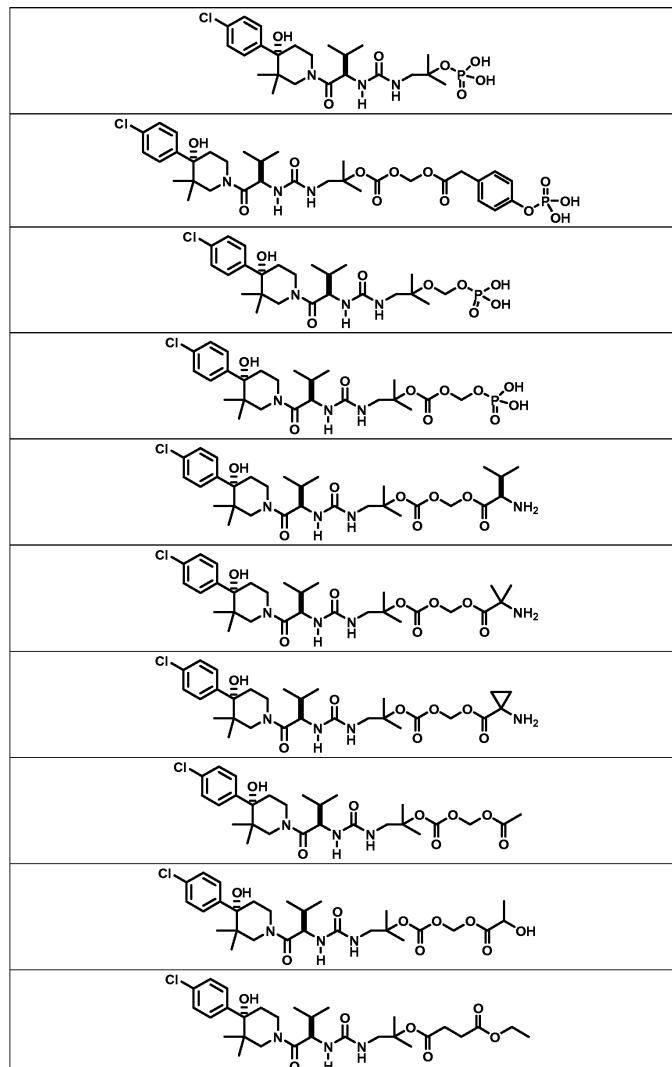
[0020] 본 발명은 CCR-1 활성의 공지된 억제제, 예를 들어 2007년 9월 6일에 공개되고 본 출원인에게 양도된 출원 US2007/0208056 A1에 기재된 피페리디닐 유도체와 비교했을 때, 예상외의 유리한 프로파일을 갖는 피페리디닐 화합물의 전구약물을 제공한다.

[0021] 이들 전구약물은 약물 제제화 및 보관 목적에 있어서 개선된 투과성, 용해성 및/또는 안정성을 갖는 화합물을 제공하도록 제조되었다.

[0022] 이들 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다:

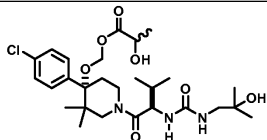
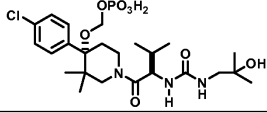
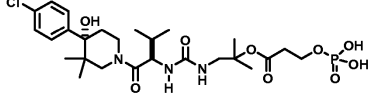
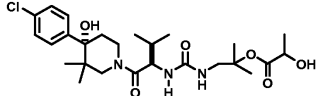
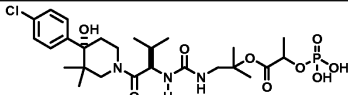
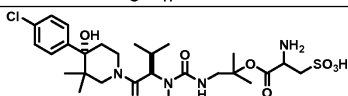
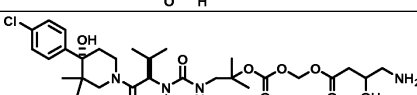
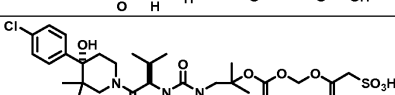
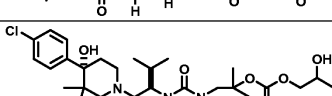
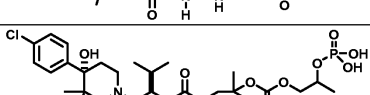


[0023]



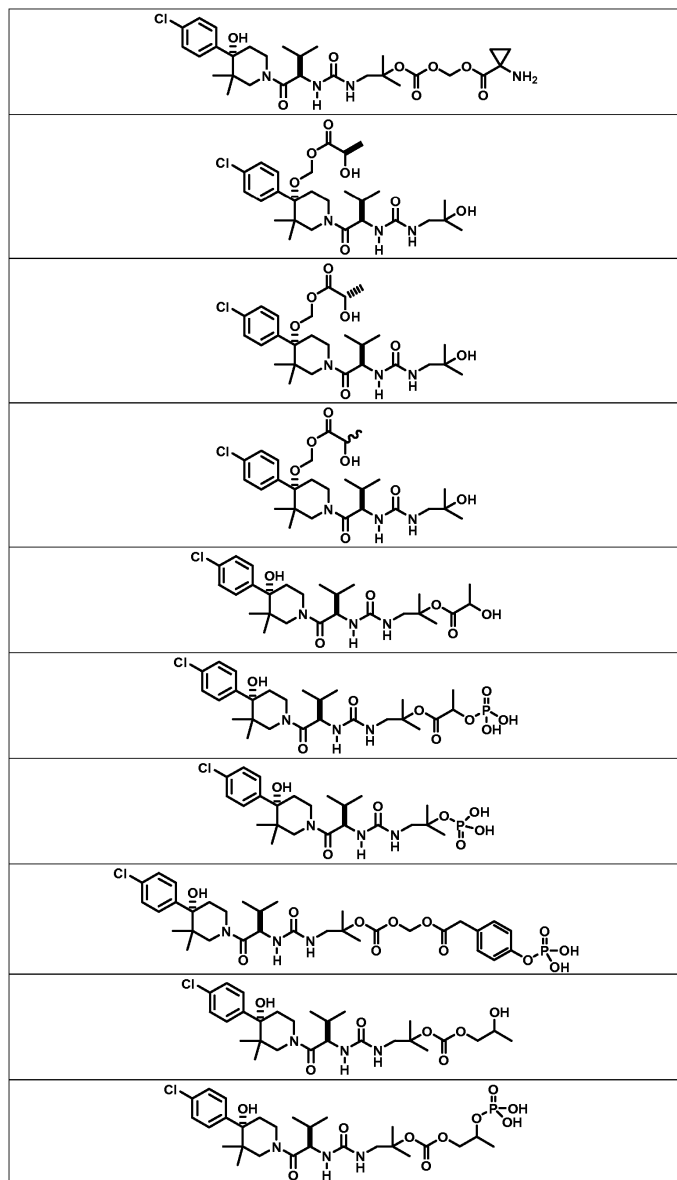
[0024]

[0025]

[0026]

[0027] 본 발명의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:



[0028]

[0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0030] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 치료 유효량의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0032] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 폐양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 재협착, 기관 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수

중, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 결장직장암, 골다공증, 신 섬유증 및 기타 암, 바람직하게는, 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 골다공증 및 신 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

- [0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 장 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 크론병의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 크론병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 건선의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 건선의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 전신 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 전신 홍반성 루푸스의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0041] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 건선성 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 건선성 관절염의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈과립화의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈과립화의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0044] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 간세포 암종의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 간세포 암종의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0045] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골다공증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 골다공증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 신 섬유증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 신 섬유증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 질환, 예를 들어 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환, 예를 들어 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR1 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, CCR1 활성의 조절 방법에 관한 것이다.
- [0049] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 궤양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 재협착, 기관 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 결장직장암, 골다공증, 신 섬유증 및 기타 암, 바람직하게는, 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스

스 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 골 다공증 및 신 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물의 용도에 관한 것이다.

- [0050] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물에 관한 것이다.
- [0051] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.
- [0054] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절 방법에 관한 것이다.
- [0055] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 폐양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 재협착, 기관 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 결장직장암, 골다공증, 신 섬유증 및 기타 암, 바람직하게는, 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 골다공증 및 신 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0056] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 질환, 바람직하게는 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환, 바람직하게는 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0057] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 활성의 조절 방법에 관한 것이다.
- [0058] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV-감염, HIV-관련 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리적- 또는 화학적-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 폐포염, 폐양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체신염, 천식, 다발성 경화증, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 재협착, 기관 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 결장직장암, 골다공증, 신 섬유증 및 기타 암, 바람직하게는, 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 눈 결막에서의 비만 세포 탈과립화, 간세포 암종, 골다공증 및 신 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0059] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0060] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않는 한 다른 특정한 형태로 실시될 수 있다. 본 발명

은 또한 본원에서 논의된 발명의 대안적 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태와 함께 본 발명의 추가적인 실시양태를 기재할 수 있음을 이해한다. 또한, 한 실시양태의 임의의 구성요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 구성요소와 조합되어 추가적인 실시양태를 기재할 수 있다.

[0061]

정의

[0062]

본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학 활성 형태를, 예를 들어 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체가 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있고, 이들은 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태를 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태 및 모든 기하 이성질체 형태의 구조가 의도된다.

[0063]

화학식 I의 화합물의 한 거울상이성질체는 다른 것에 비해 더 우수한 활성을 나타낼 수 있다. 따라서, 모든 입체화학이 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 필요에 따라, 라세미 물질의 분리는 키랄 칼럼을 사용하는 HPLC에 의해 또는 당업자에게 공지된 분할제를 사용하는 분할에 의해 달성될 수 있다.

[0064]

어구 "제약상 허용되는"은 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기 적합한, 합당한 유익/유해 비율이 균형을 이룬 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0065]

본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 산 또는 염기 염을 제조함으로써 모 화합물을 변형시킨, 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예로는, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상의 비독성 염은 무기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유래된 염, 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술팜산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0066]

본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 (일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직함) 유리 산 또는 염기 형태의 상기 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418]에 제공되어 있다 (상기 문헌의 개시 내용은 본원에 참조로 포함됨). 상기 문헌은 본원에 참조로 포함된다.

[0067]

추가로, 화학식 I의 화합물을 제조한 후, 이를 바람직하게는 분리 및 정제하여 99 중량% 이상의 양의 화학식 I 화합물 ("실질적으로 순수한" 화합물 I)을 함유하는 조성물을 수득하고, 이어서 이를 본원에 기재된 바와 같이 사용하거나 제제화한다. 이러한 화학식 I의 "실질적으로 순수한" 화합물도 또한 본 발명의 일부로서 본원에서 고려된다.

[0068]

본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로, 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 본 발명의 화합물은 임의의 하나의 R 치환기를 포함하는 임의의 탄소 원자에서 비대칭 중심을 가질 수 있고/있거나 다형성을 나타낼 수 있다. 결론적으로, 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있다. 제조 공정에는 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 출발 물질로서 사용할 수 있다. 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 생성물이 제조되는 경우, 이들은 통상의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0069]

"안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 분리 및 효능있는 치료제로의 제제화에서 잔존하기에 충분히 강한 화합물을 나타내도록 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하는 것은

로 의도된다.

[0070] "치료 유효량"은 MIP-1 α 를 억제하기에 유효하거나 또는 염증성 장애를 치료 또는 예방하기에 유효한, 단독의 본 발명의 화합물의 양 또는 본 발명의 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

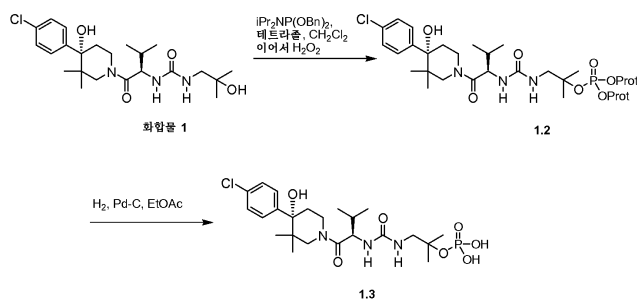
[0071] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하며, (a) 특히, 포유동물이 질환-상태가 되기 쉽지만 아직 그 질환-상태를 앓고 있는 것으로 진단되지는 않은 경우에, 상기 포유동물에서 질환-상태의 발생을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉, 그 질환-상태의 발달을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 경감시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0072] 합성

[0073] 본 발명의 화합물은 하기 실시예, 반응식 및 그의 설명, 뿐만 아니라 당업자에 의해 사용될 수 있는 관련 문헌 절차에서 보여지는 바와 같이 제조된다. 이러한 반응을 위한 예시적인 시약과 절차들은 하기에 기재된다.

[0074] 화학식 1.3의 화합물은 하기 반응식 1에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물 1로 출발하여, 적절한 산화제와 반응시킨 후, 예를 들어 과산화수소를 사용한 산화에 의해 보호된 포스페이트 화합물 1.2를 수득할 수 있다. 이러한 변환에 사용될 수 있는 보호기는, 예를 들어 알릴 및 벤질이며, 유기 합성 분야의 당업자가 이 방법에 대해 다른 보호기를 이용할 수 있을 것으로 이해된다. 보호기를 제거하여 화학식 1.3의 화합물을 수득할 수 있다.

[0075] <반응식 1>

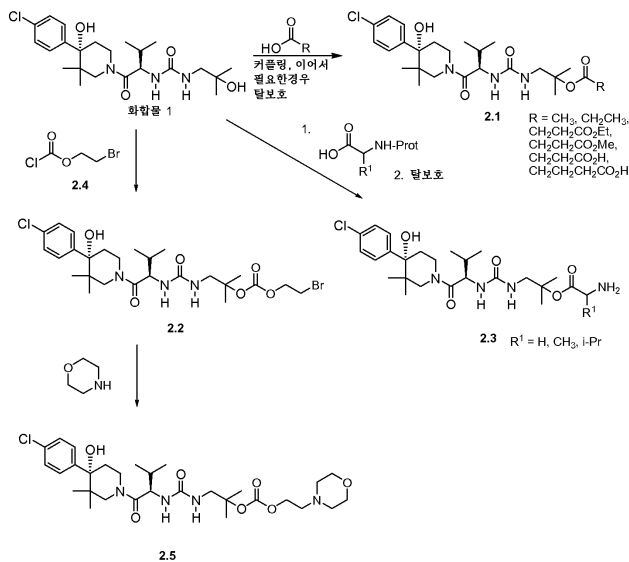


[0076]

[0077] 화학식 2.1, 2.3 및 2.4의 화합물은 하기 반응식 2에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물 1을 다양한 카르복실산, 무수물 또는 산 클로라이드와 커플링시켜 화학식 2.1의 화합물을 수득할 수 있으며, 가수분해를 통해 이를 최종 유사체로 추가 변형시킬 필요가 있을 수 있다. 보호된 아미노산 유도체의 표준 커플링에 이어서 표준 방법을 이용한 아미노 기의 탈보호로 화학식 2.3의 화합물을 수득할 수 있다. 화합물 1을 관능화 클로로 포르메이트, 예컨대 2.4와 반응시켜 화합물 2.2를 수득할 수 있고, 이를 친핵체, 예컨대 모르폴린과 추가 반응시켜 화합물 2.5를 수득할 수 있다.

[0078]

<반응식 2>



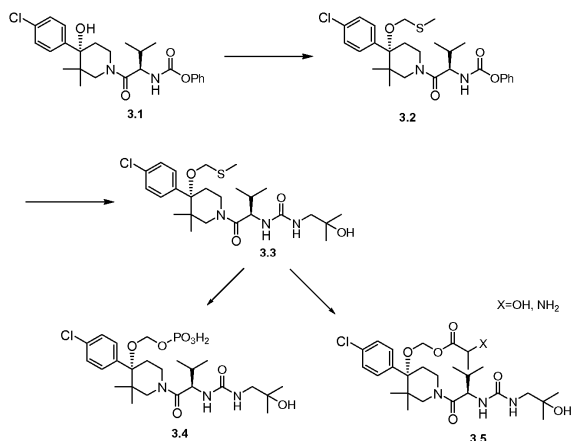
[0079]

[0080]

구조식 3.4 및 3.5의 화합물은 하기 반응식 3에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 메틸티오메틸 에테르 3.1은 화합물 3.1을 DMSO 및 아세트산 무수물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화합물 3.3을 적절한 활성화 시약, 예컨대 NBS 또는 CuBr_2 와 반응시키고, 이어서 친핵체, 예컨대 인산 또는 락트산 또는 아미노산의 염과 반응시켜 화합물 3.4 및 3.5를 수득할 수 있다.

[0081]

<반응식 3>

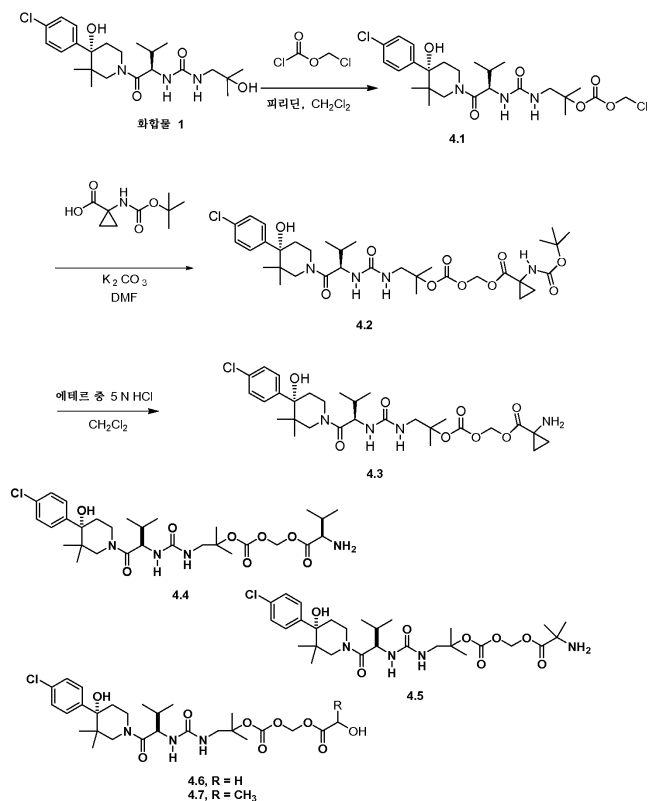


[0082]

[0083]

화학식 4.3의 화합물은 하기 반응식 4에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 염기, 예컨대 피리딘의 존재 하에 적절한 용매 중에서 화합물 1을 클로로메틸 클로로포르메이트와 반응시켜 화합물 4.1을 수득할 수 있다. 염기, 예컨대 K_2CO_3 의 존재 하에 4.1을 보호된 아미노산 유도체와 반응시켜 4.2를 수득할 수 있다. 아미노산 성분의 탈보호로 화합물 4.3을 수득할 수 있다. 상기 방법에 따라 제조될 수 있는 화합물을 또한 하기 반응식 4에 나타내었다.

[0084] <반응식 4>



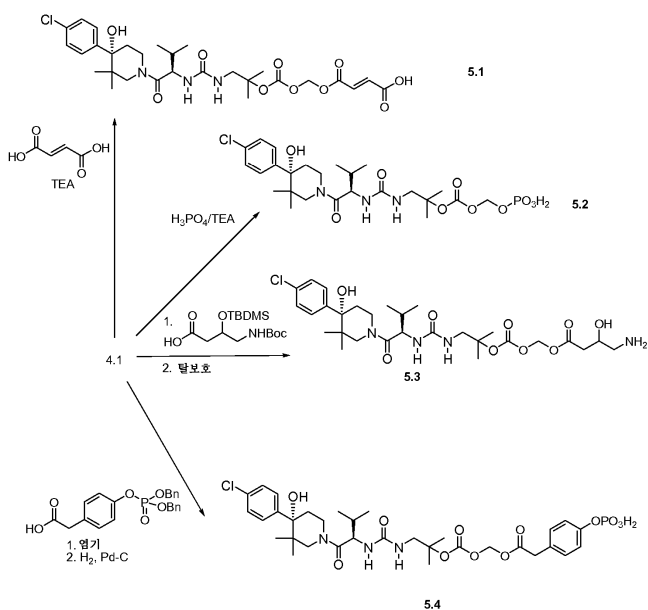
[0085]

[0086]

하기 반응식 5에 나타난 바와 같이 화합물 4.1을 중간체로 사용하여 다양한 추가의 전구약물 유사체를 제조할 수 있다. 예를 들어, 염기, 예컨대 TEA의 존재 하에 4.1을 푸마르산과 반응시켜 화합물 5.1을 얻을 수 있다. 추가로, 인산과 TEA의 직접 반응으로 5.2를 얻을 수 있다. 화학식 5.3의 화합물은, 염기의 존재하에 4.1을 적절하게 보호되고 관능화된 카르복실산과 반응시킨 후 탈보호하여 화합물 5.3을 얻을 수 있으므로 제조될 수 있다. 추가로, 화학식 5.4의 화합물은, 적절하게 관능화된 페닐아세트산을 화합물 4.1과 반응시키고, 이어서 수소화를 통해 포스페이트를 탈차폐시켜 화합물 5.4를 얻을 수 있으므로 제조될 수 있다.

[0087]

<반응식 5>



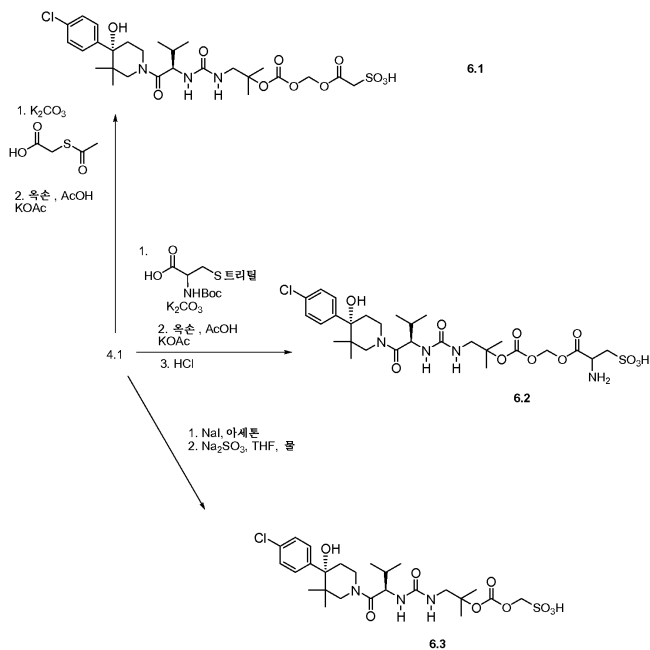
[0088]

[0089]

또한, 화합물 4.1을 사용하여 추가의 화합물, 예컨대 하기 반응식 6에 나타난 유사체를 제조할 수 있다. 클로라이드를 산으로 직접적으로 대체하고, 이어서 황 모이어티를 산화시키고, 탈보호하여 화합물 6.1 및 6.2를 수

득할 수 있다. NaI를 사용하여 클로라이드 4.1을 보다 반응성인 아이오다이드로 전환시키고, 이어서 Na_2SO_3 과 반응시켜 화합물 6.3을 수득할 수 있다.

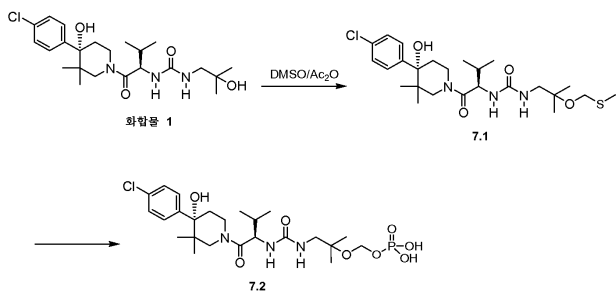
[0090] <반응식 6>



[0091]

[0092] 추가로, 화학식 7.2의 화합물은, 화합물 1을 아세트산 무수물 및 DMSO와 반응시켜 메틸티오메틸 에테르 7.1을 수득하고, 이어서 이를 활성화제, 예컨대 NBS 또는 NIS와 반응시킨 후, 인산 및 염기와 반응시켜 7.2를 수득함으로써 제조될 수 있다.

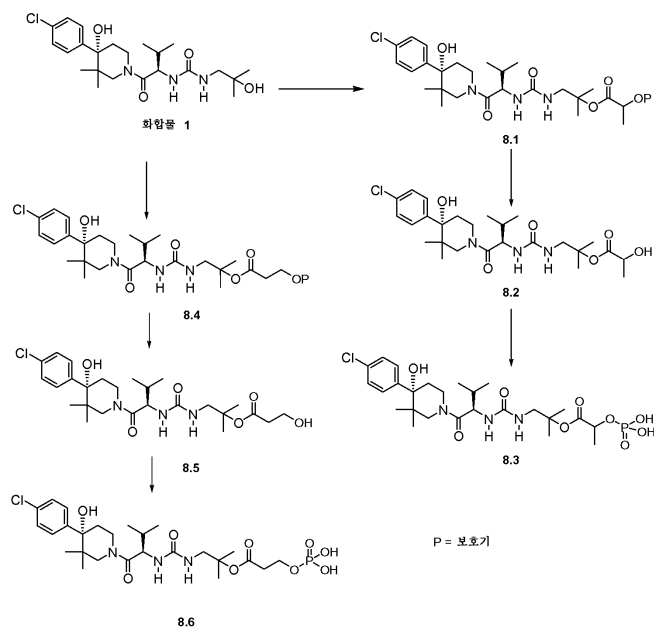
[0093] <반응식 7>



[0094]

[0095] 추가의 화합물 1의 전구약물은 하기 반응식 8에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 커플링제를 사용하여 화합물 1을 보호된 락트산 유도체, 예컨대 벤질 락트산과 반응시켜 에스테르 8.1을 형성할 수 있다. 보호기를 제거하고, 이어서 2급 알코올 상에 포스페이트를 형성시켜 각각 알콜 8.2 및 포스페이트 8.3을 수득할 수 있다. 유사하게, 화합물 1을 보호된 히드록실 산, 예컨대 3-O-벤질 프로피온산과 반응시켜, 에스테르 8.4를 수득할 수 있다. 알콜 8.5로 탈보호하고 표준 조건을 이용하여 포스페이트로 전환시킴에 따라 화합물 8.6을 수득할 수 있다.

[0096] <반응식 8>

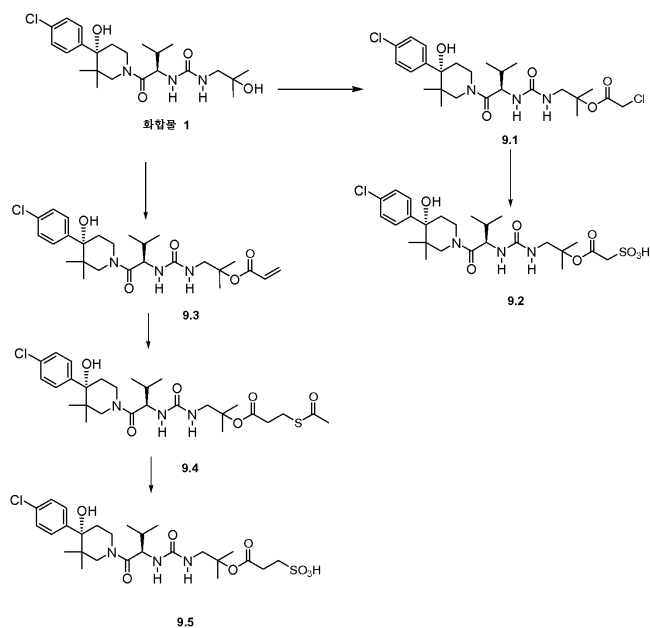


[0097]

[0098]

화합물 1의 술폰산 유도된 전구약물은 하기 반응식 9에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 염기, 예컨대 피리딘의 존재 하에 화합물 1을 클로로아세트 클로라이드와 반응시켜 9.2를 수득할 수 있다. 적절한 용매 중에서 Na_2SO_3 과 반응시켜 술폰산 유도체 9.2를 수득할 수 있다. 먼저 화합물 1을 아크릴로일 클로라이드와 반응시켜 9.3을 수득함으로써 화학식 9.5의 전구약물을 제조할 수 있다. 9.3을 황 친핵체, 예컨대 티오아세트산과 반응시켜 화합물 9.4를 수득할 수 있고, 표준 방법 (KOAc, AcOH, 옥손)을 이용하여 이를 술폰산으로 전환시킬 수 있다.

[0099] <반응식 9>

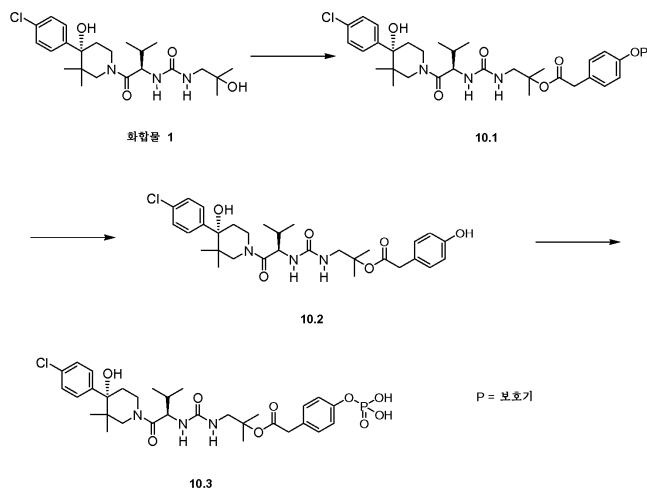


[0100]

[0101]

추가적 전구약물 유사체는 하기 반응식 10에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화합물 1을 적절하게 보호된 4-히드록시페닐아세트산 유도체와 반응시켜 화합물 10.1을 수득할 수 있다. 보호기를 제거하여 페놀 화합물 10.2를 수득할 수 있고, 상기 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 이를 포스페이트로 전환시킬 수 있다.

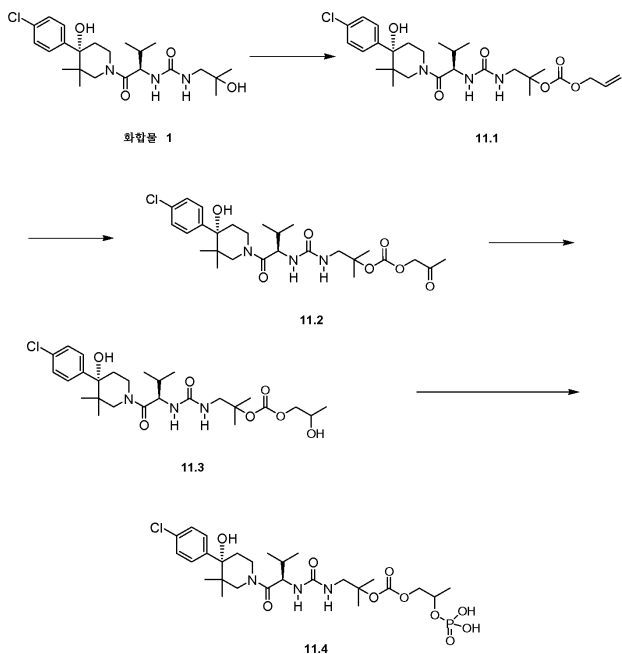
[0102] <반응식 10>



[0103]

[0104] 추가의 화합물 1의 카르보네이트 유도된 전구약물은 하기 반응식 11에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 염기의 존재 하에 화합물 1을 알릴 클로로포르메이트와 반응시켜 화합물 11.1을 수득할 수 있고, 이어서 공지된 방법 (예를 들어, PdCl₂, CuCl₂, THF, 물)을 이용하여 이를 케톤 11.2로 전환시킬 수 있다. 이어서, 케톤을 알코올 11.3으로 환원시키고, 추가의 두 단계 (인산화 및 탈보호)를 거쳐 포스페이트 전구약물 11.4를 수득할 수 있다.

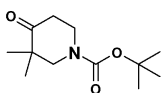
[0105] <반응식 11>



[0106]

[0107] 실시예 1

[0108] 단계 1: tert-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



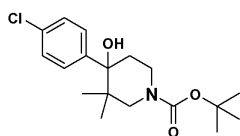
[0109]

[0110] THF (1000 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (52.47 g, 263 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 현탁액) (22.12 g, 553 mmol)으로 5분 간격을 두고 4회의 동일 분량으로 나누어 처리하였다. 생성된 현탁액을 0℃에서 45분 ("min.") 동안 교반하고, 이어서 아이오도메탄 (41.2 ml, 658 mmol)으로 적가 처리하였다. 혼합물을 1시간 ("h" 또는 "hr") 동안 교반하고, 이어서 실온 ("rt")이 되도

록 하였다. 90분 후에 빙조를 제거하자, 급속히 발열되었고 (3분 내에 20-40℃), 격렬한 가스 발생이 관찰되었다. 빙조를 교체하고, 혼합물을 밤새 교반함에 따라 혼합물이 서서히 실온으로 가온되었다. 반응물을 포화 염화암모늄 (200 mL)으로 켄칭하고, 이어서 충분한 물로 처리하여, 침전된 염을 용해시켰다. 층을 분리하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 이 추출물을 제1 유기 상으로부터의 잔류물과 합하였다. 생성된 용액을 500 mL 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물로 2회 ("x"), 염수로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 진공하에 농축시켜 점성 오일을 수득하였고, 이는 정치시에 고형화되었다. 고형화된 케이크를 100 mL의 비등하는 헥산에 용해시키고, 생성된 용액을 밤새 방치하여 실온으로 냉각시켰다. 그 후, 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 냉각시킨 소량의 헥산으로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물을 분말 (19.5 g, 86 mmol, 32.6% 수율)로서 수득하였다.

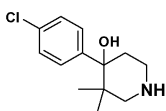
MS (ES+) = 172, 154.

단계 2: (±)-tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트



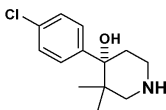
무수 THF (1000 mL) 중 4-브로모클로로벤젠 (136.6 g, 0.71 mol)의 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음, 내부 온도를 -60℃ 미만으로 유지하는 속도로 헥산 중 n-부틸리튬의 1.6 M 용액 (466 mL, 0.75 mol)으로 적가 처리하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였고, 이 기간 동안 침전물이 관찰되었다. 생성된 현탁액을 내부 온도를 -60℃ 미만으로 유지하는 속도로 무수 THF (400 mL) 중 tert-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (73.7 g, 0.32 mol)의 용액으로 적가 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였고, 이 기간 동안 투명한 용액이 관찰되었다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 (300 mL)으로 켄칭시키고, 생성된 혼합물이 실온에서 도달하게 하였다. 수성 층 및 유기 층을 분리하고, 유기 상을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 2x 추출하였다. 합한 추출물을 본래의 유기 상으로부터의 잔류물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 1200 mL로 희석하였다. 생성된 용액을 물 (300 mL)로 2x 세척하고, 염수로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 비등하는 헥산 (300 mL)으로 증해하고, 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시켰다. 소정 온도에 도달하면, 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 2x 세척한 다음, 공기 건조시켜 표제 화합물을 분말 (93.7 g, 85% 수율)로서 수득하였다.

단계 3: (±)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올



디옥산 (100 mL) 중 (±)-tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (93.7 g, 0.276 mol)의 용액을 디옥산 중 4M HCl 용액 (275 mL, 1.1 mol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, 메틸렌 클로라이드 (200 mL)으로부터 3x 농축시켜 잔류 HCl을 제거하였다. 생성된 잔류물을 1M NaOH (500 mL) 중에서 교반하고, 생성된 현탁액을 500 mL의 에틸 아세테이트로 4x 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (66.8 g, 정량적 수율)을 고체로서 수득하였다.

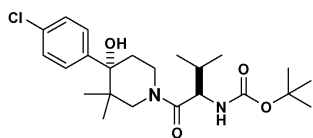
단계 4: (S)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올



MEK (3.22 L) 중 (±)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올 (175 g) 및 L-타르타르산 (0.9 당량)의 현탁액을 가열 환류시켰다. 소정 온도에 도달하면, 물 (100 mL)을 첨가하여 용액을 수득하였다. 생성된 용액을 1 시간 동안 환류하에 가열한 다음, 48시간 동안 교반하여 실온으로 냉각시켰다. 그 후, 생성된 슬러리를 여과하

고, 수집된 고체를 진공하에 건조시켜 123.4 g의 타르타르산 염을 수득하였다. 이 물질을 동일한 규모의 또 다른 실험물과 합하고, 합한 고체를 MEK (2.55 L) 및 물 (0.25 L)에 현탁시켰다. 생성된 용액을 가열 환류시키고, 추가의 물 (0.2 L)을 첨가하여 혼합물을 가용화시켰다. 용액을 2시간 동안 환류하에 가열한 다음, 주말에 걸쳐 교반하여 실온으로 냉각시켰다. 이 기간의 종료시점에서, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 219 g의 염을 수득하였다. 염을 2개의 동일 분량으로 나누었다. 각각의 분량을 물 (2 L)에 현탁시킨 다음, 50% NaOH를 첨가하여 피페리딘의 유리 염기를 침전시켰다. 여과 및 건조 후에, 126.3 g의 표제 화합물을 단리하였다 (약 72% 수율, >99% ee).

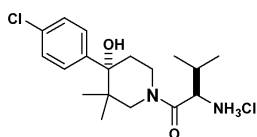
[0121] 단계 5: tert-부틸 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트



[0122]

[0123] 3 L 삼구 둥근바닥 ("RB") 플라스크에 (R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (39.8 g, 183 mmol), CH₂Cl₂ (1.6 L), (S)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올 (40.0 g, 167 mmol), EDC (70.4 g, 367 mmol), 및 HOBt (56.2 g, 416 mmol)을 첨가하였다. 첨가 완료 시, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 트리에틸 아민 (TEA, 93 mL, 668 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 기간의 종료 시점에서, 반응 혼합물을 Na₂CO₃ (3 x 300 mL, 주: 첫 번째 Na₂CO₃ 세척물은 진공 여과하고, 생성된 여과액을 CH₂Cl₂로 추출함), 1N HCl (3 x 300 mL), 물 (400 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하였다. 생성된 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 반 고체 (106 g, 이론상 수율은 73.2 g임)로 농축시켰다. 반 고체를 추가 정제 없이 다음 단계에서 반응시켰다.

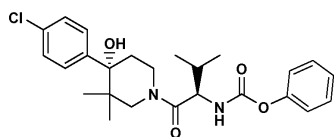
[0124] 단계 6: (R)-2-아미노-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온, HCl



[0125]

[0126] 1000 mL RB 플라스크에 tert-부틸 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (65 g, 148 mmol) 및 염화수소 (디옥산 중 4M HCl, 720 mL, 2880 mmol)를 첨가하였다. 첨가 완료시, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시켜 겔을 수득하였다. 겔을 메탄올 (8 x 100 mL)에 이어서 CH₂Cl₂ (7 x 100 mL)와 함께 공동-증발시켜 고체 (초기 중량 57 g, HCl 염)를 수득하였다.

[0127] 단계 7: 페닐 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트



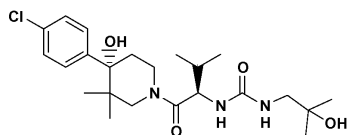
[0128]

[0129] 카르바메이트 합성을 2개의 별도의 플라스크에서 수행하였다. 본원에 개시된 양은 2개의 플라스크에서 실험을 수행하는 데 사용된 총량이다. (R)-2-아미노-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온, HCl (20 g, 53.3 mmol) 및 DIPEA (18.61 mL, 107 mmol)를 실온에서 교반하면서 CH₂Cl₂ (15 mL) 중에서 혼합한 다음, 10 mL의 메틸렌 클로라이드 중 페닐 카르보노클로리데이트 (6.71 mL, 53.3 mmol)를 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 첨가 완료 시, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가적인 0.2 당량의 DIPEA에 이어서 메틸렌 클로라이드 중 페닐 클로로포르메이트의 용액을 첨가하였다. 유기 층 및 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 1N HCl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고; 건조시킨 다음 스트리핑하여 오일을 수득하였다. 실온에서 교반하면서, 오일에 25 mL의 MeCN을 첨가하였다. 첨가 완료 시, 10분 동안 교반한 후

고체가 형성되었다. 에테르 (50 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 그 후, 추가의 에테르 (25 mL)를 첨가하고 15분 동안 계속 교반하였다. 이 기간의 종료 시점에, 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음 에테르로 세정하여 13 g의 조 고체를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 여과액을 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하여 (9:1 → 3:1 → 1:1 헥산/EtOAc → 100% EtOAc) 추가의 생성물 6.72 g을 수득하였다 (수득한 총 질량 19.7 g, 81% 수율).

단계 8: 화학식 I의 화합물

<화학식 I>

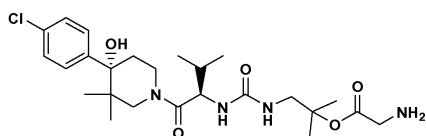


질소 분위기하에, 페닐 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (16.0 g, 34.9 mmol), 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (3.42 g, 38.3 mmol) 및 DIPEA (6.70 mL, 38.3 mmol)를 실온에서 교반하면서 MeCN (30 mL) 중에서 혼합하였다. 생성된 현탁액을 가열 환류시켰고, 이 기간 동안 현탁액은 무색 용액이 되었다. 약 20분 동안 환류하에 교반한 후, 고체가 침전되었다. 1.5시간 동안 환류하에 교반한 후, 20 mL의 아세토니트릴 및 추가의 0.1 당량의 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 및 DIPEA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 가열로부터 제거하고 실온으로 냉각시켰다. 실온으로 냉각하면서, 물을 첨가하자 생성물 (약 240 mL)이 침전되었고, 생성된 유리 유동 현탁액을 밤새 교반하였다. 이 기간의 종료 시점에, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 2회 세정한 다음, 6시간 동안 고 진공하에 건조시켜 15.4 g의 고체를 수득하였다. 이러한 고체 (및 추가의 약 1 g의 파일럿 배치(pilot batch))를 실온에서 교반하면서 50 mL의 아세톤 중에서 슬러리화한 후, 3배 부피의 물 (150 mL)을 첨가하였다. 자유-유동 현탁액을 밤새 교반하였다. 그 후, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 2회 세정한 다음, 48시간 동안 건조시켜 화학식 I의 화합물 15.2 g을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, 메탄올-d₄, 회전이성질체) δ ppm 7.47 (dd, *J*=15.4, 8.8 Hz, 4 H), 7.31 (dd, *J*=8.5, 5.2 Hz, 4 H), 4.71 (dd, *J*=12.1, 6.1 Hz, 2 H), 4.54 (ddd, *J*=12.9, 2.5, 2.2 Hz, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 2 H), 3.58 - 3.68 (m, 2 H), 3.48 (dd, *J*=12.9, 1.4 Hz, 1 H), 3.13 - 3.21 (m, 2 H), 3.06 - 3.14 (m, 4 H), 2.70 (td, *J*=13.6, 4.7 Hz, 1 H), 2.61 (td, *J*=13.5, 5.0 Hz, 1 H), 2.09 (dq, *J*=13.2, 6.6 Hz, 1 H), 1.95 (dq, *J*=13.3, 6.7 Hz, 1 H), 1.60 (ddd, *J*=13.9, 2.5, 2.3 Hz, 1 H), 1.51 (ddd, *J*=14.2, 2.6, 2.5 Hz, 1 H), 1.16 (s, 6 H), 1.14 (d, *J*=1.7 Hz, 6 H), 1.05 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.98 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.79 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H). ¹³C NMR (126 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 173.6, 173.3, 161.1, 160.8, 144.8, 144.6, 133.82 (2 C, s), 130.2 (4 C, s), 128.3 (4 C, s), 76.0, 76.0, 71.7, 71.7, 55.9, 55.2, 55.1, 51.8 (2 C, s), 51.1, 43.0, 40.4, 39.9, 39.3, 34.8, 33.7, 33.1, 32.4, 27.2 (2 C, s), 27.1 (2 C, s), 23.1, 22.8, 21.4, 21.1, 20.3, 19.8, 17.9, 17.7, m/z: 454.2 [M]⁺.

단계 9: 실시예 1



화합물 1 (200 mg, 0.441 mmol), 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)아세트산 (262 mg, 0.881 mmol) 및 DMAP (10.76 mg, 0.088 mmol)의 용액을 DCC (182 mg, 0.881 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의한 분석에서 출발 물질의 약 50% 만이 전환된 것으로 나타났고, 아미노산의 자가-커플링으로부터 생성된 상당량의 무수물이 나타났다. 혼합물을 추가의 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)아세트산 (262 mg, 0.881 mmol) 및 DCC (182 mg, 0.881 mmol)로 처리하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다.

[0140] 무수 THF (3 mL) 중 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)아세테이트 (180 mg, 0.245 mmol) 및 1-옥탄티올 (0.426 mL, 2.455 mmol)의 용액을 DBU (7.40 μ L, 0.049 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.

[0142] MS (ES+) = 511.1 (M+H)⁺.

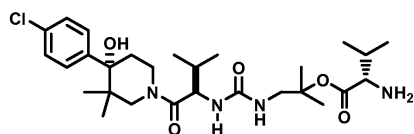
CC(C)(C)N1CC(C2=CC(=CC=C2Cl)C(O)=C1C(=O)NC(=O)NC(C)(C)C(=O)O[C@H](C)N)C(=O)N

[0145] DCM (5 mL) 중 화합물 1 (200 mg, 0.396 mmol), BOC-L-알라닌 (188 mg, 0.991 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (121 mg, 0.991 mmol)의 용액을 DCM (2 mL) 중 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (229 mg, 1.110 mmol) 용액으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 N,N'-디시클로헥실 우레아를 제거하고, 여과물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (15 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 추가의 N,N'-디시클로헥실 우레아를 여과하였다. 여과물을 1M KHSO₄ (3 회), 물 및 5% NaHCO₃ (3 회)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 생성물을 12 g 실리카 겔 카트리지를 이용하여 0→75% EtOAc/헥산으로 용리하면서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, (S)-1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판오에이트 (160 mg, 0.256 mmol, 64.5 % 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0150] 생성물을 함유하는 분획을 모으고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 대부분의 메탄올 용매를 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO_3 용액으로 처리하여 pH 8로 만들고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 회전 증발기 상에서 농축시켜, 생성물을 백색 바늘정질 고체로서 수득하였다. 고체를 아세토니트릴/

물 (2 mL/8 mL)에 용해시키고, 혼합한 용액을 동결시키고, 동결건조시켜, (S)-1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-아미노프로판노에이트 (65 mg, 0.121 mmol, 47.4 % 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0151] 실시예 3



[0152]

[0153] DCM (5 mL) 중 화합물 1 (215 mg, 0.426 mmol), BOC-L-발린 (231 mg, 1.066 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (130 mg, 1.066 mmol)의 용액을 DCM (2 mL) 중 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (246 mg, 1.193 mmol)의 용액으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 N,N'-디시클로헥실 우레아를 제거하고, 여과물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (15 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 추가의 N,N'-디시클로헥실 우레아를 여과하였다. 여과물을 1M KHSO₄ (3 회), 물 및 5% NaHCO₃ (3 회)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 생성물을 12 g 실리카 겔 카트리지를 이용하여 0→75% EtOAc/헥산으로 용리하면서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 목적 생성물 (S)-1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노에이트 (170 mg, 0.260 mmol, 61.1 % 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0154] DCM (0.5 mL) 중 (S)-1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노에이트 (170 mg, 0.260 mmol)의 용액을 디옥산 중 4M 염산 (4 mL, 16.00 mmol)으로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 10분 후, LC-MS에서 출발 물질이 >95% 소비된 것으로 나타났다.

[0155] 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액 (35 mL)에 적가하고, 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 조 생성물을 0→70% A/B로 용리하면서 중압 C18 크로마토그래피 (13 g 카트리지)에 의해 정제하였다.

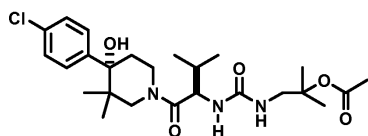
[0156] 유량: 30 ml/분

[0157] 이동상: A: 10% MeOH - 90% 물 - 0.1% TFA

[0158] B: 90% MeOH - 10% 물 - 0.1% TFA

[0159] 생성물을 함유하는 분획을 모으고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 대부분의 메탄올 용매를 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 처리하여 pH 8로 만들고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 회전 증발기 상에서 농축시켜, 생성물을 반결정질 고체로서 수득하였다. 고체를 아세트니트릴/물 (2 mL/8 mL)에 용해시키고, 혼합한 용액을 동결시키고, 동결건조시켜, (S)-1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 (55 mg, 0.097 mmol, 37.4 % 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0160] 실시예 4

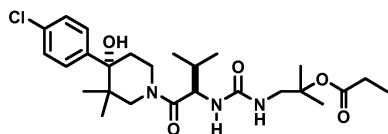


[0161]

[0162] 화합물 1 (100 mg, 0.220 mmol), DCM (10 mL), 아세트산 무수물 (0.104 mL, 1.101 mmol), 트리에틸아민 (0.061 mL, 0.441 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (5.38 mg, 0.044 mmol)의 용액을 마개로 막은 플라스크에서 48 시간 동안 교반하였다. LCMS에서 목적 생성물 및 20%의 잔류 출발 물질이 나타났다. 혼합물을 DCM (25 mL)으로 희석하고, pH 4 아세테이트 완충제 (5 mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 조 생성물을 12 g 실리카 겔 카트리지를 이용하여 0→100% EtOAc/헥산으로 용리하면서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (몰리브덴산세륨에 의해 TLC 가시화). 생성물을 함유하는 분획을 모으고, 회전 증

발기 상에서 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 10% 수성 아세트니트릴에 용해시키고, 동결건조시켜, 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 아세테이트 (65 mg, 0.128 mmol, 58.3 % 수율)를 무정형 고체로서 수득하였다.

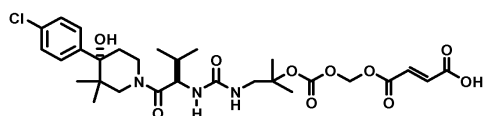
[0163] 실시예 5



[0164]

[0165] 화합물 1 (100 mg, 0.220 mmol), 프로피온산 무수물 (0.282 mL, 2.203 mmol), DMAP (53.8 mg, 0.441 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 조 생성물을 13 g 이스코(ISCO) 카트리지를 이용하여 0→80% 구배 MeOH/H₂O로 10분에 걸쳐 용리하면서 중압 C18 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 모으고, 농축시키고, 동결건조시켜, 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 프로피오네이트 (90 mg, 0.173 mmol, 79 % 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0166] 실시예 6



[0167]

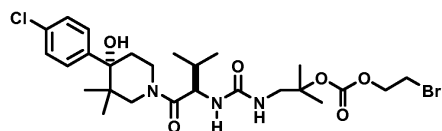
[0168] DCM (3 mL) 중 화합물 1 (0.215 g, 0.474 mmol)에 피리딘 (0.192 mL, 2.368 mmol)을 첨가하고, 이어서 실온에서 3분에 걸쳐 클로로메틸 카르보노클로리데이트 (0.084 mL, 0.947 mmol)를 적가하였다. 클로로메틸 카르보노클로리데이트의 첨가가 끝나갈수록 초기의 불균질 혼합물이 균질해졌다. 내용물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 상기 시점에 LCMS (루나(Luna) 3u C18 4.6 x 30 mm; 용매 A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA)에서 목적 질량을 갖는 주요 피크의 존재가 나타났다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시키고, 정제용 HPLC (페노메넥스(Phenomenex) 루나 액시아(Axia) 5u C18 30 x 100 mm; 8분 구배; 용매 A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA)에 적용하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시키고, DCM (10 mL) 및 염수 (10 mL) 사이에 분배하였다. DCM 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 클로로메틸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 카르보네이트 (0.19 g, 0.348 mmol, 73.4 % 수율)를 수득하였다.

[0169] DMF (2 mL) 중 클로로메틸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 카르보네이트 (0.19 g, 0.348 mmol)에 트리에틸아민 (0.048 mL, 0.348 mmol) 및 푸마르산 (0.020 g, 0.174 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 내용물을 70℃ (오일조 온도)에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC (페노맥스 루나 액시아 30 x 100 mm; 10분 구배; 용매 A = 10% CH₃CN, 90% H₂O, 0.1% TFA, 용매 B = 90% CH₃CN, 10% H₂O, 0.1% TFA)에 적용하였다. 목적 분획을 수집하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (20 mL) 및 염수 (10 mL) 사이에 분배하였다. DCM 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, (R,E)-3-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-카르보닐)-2,8,8-트리메틸-5,10,14-트리옥소-9,11,13-트리옥사-4,6-디아자헵타데스-15-엔-17-산 (0.022 g, 0.035 mmol, 10.11 % 수율)을 수득하였다.

[0170] 수득된 반-고체를 MeOH (0.2 mL) 및 물 (1.5 mL)에 용해시키고, 밤새 고체로 동결 건조시켰다. 분석용 RP-HPLC: *t_R* = 3.40분 (YMC S5 콤비(Combi) ODS 4.6 x 50 mm; 4분 구배; 용매 A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄, 용매 B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄). 순도: > 96%.

[0171] MS (ESI) *m/z* 626.20 (M+H)⁺

[0172] 실시예 7

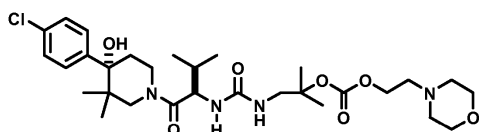


[0173]

[0174] 단계 1:

[0175] 0°C에서 CH₂Cl₂ (12 mL) 중 화합물 1에 피리딘 (0.534 mL, 6.61 mmol)에 이어서 2-브로모에틸 카르보노클로리테이트 (413 mg, 1.982 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EA (40 mL) 및 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, EA 층을 0.5 N HCl, 묽은 수성 NaHCO₃에 이어서 염수로 추가 세척하였다. EA 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 SiO₂ 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (25%→50% EA/헵탄 → 100% EA)를 통해 정제하고, 건조시켜, 2-브로모에틸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 카르보네이트 (790 mg, 1.267 mmol, 96 % 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0176] HPLC 순도: 97%, rt 4.00분; LCMS: 606.3 (M⁺)



[0177]

[0178] 단계 2:

[0179] DMF (3 mL) 중 2-브로모에틸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 카르보네이트 (780 mg, 1.289 mmol) 및 K₂CO₃ (356 mg, 2.58 mmol)의 용액에 모르폴린을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 고진공 하에 밤새 건조시킨 후, 나머지 유리를 칼럼 크로마토그래피 (50% EA/hep → 100% EA → 5% MeOH/EA)을 통해 정제하여, 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-모르폴리노에틸 카르보네이트 (620 mg, 1.014 mmol, 79 % 수율)를 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz, 회전이성질체) δ 7.40-7.24 (m, 4H), 5.44 (dd, *J*=21.9, 8.8 Hz, 1H), 5.13 (dt, *J*=21.1, 5.7 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (br d, 0.5H), 4.20 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.95 (m, 0.5H), 3.71 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.15 (dt, *J*=13.1, 2.6 Hz, 0.5H), 3.05 (d, *J*=12.7 Hz, 0.5H), 2.64 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.51 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 6H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 1.5H), 0.97-0.76 (m, 10.5H).

[0180]

[0181] HPLC 순도: >99%, rt 3.23 분 (크로말리스 스피드로드(Chromalith Speedrod), C18, 4.6x50 mm, 10% MeOH/물 → 90% MeOH/물 (0.2% H₃PO₄ 함유), 4 분 구배, 4 mL/분). LCMS: 611.38 (M⁺)

[0182] 히드로클로라이드 염 형성:

[0183] EA (4 mL) 중 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 2-모르폴리노에틸 카르보네이트 (222 mg, 0.363 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (0.086 mL, 0.345 mmol)을 첨가하였다. 용액 내에 약간의 헤이즈가 형성될 때까지 혼합물을 가볍게 초음파 처리하고, 이어서 밤새 급속 교반하였다. 고체를 여과하고, 건조시켜, 고체 220 mg을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,

회전이성질체) δ 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.44 (m, 0.5H, 6.20 (m, 0.5H), 5.09 (s, 0.7H), 4.58 (m, 0.7H), 4.39 (m, 2H), 3.94 (M, 4H), 3.73 (t, J=11.9 Hz, 2H), 3.43-2.89 (m, 18H), 1.52-1.32 (m, 8H), 0.2 (d, J=6.6 Hz, 1H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.6 Hz, 2H), 0.69 (m, 3H), 0.61 (m, 4H).

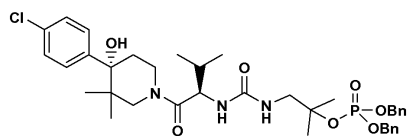
[0184]

[0185]

HPLC 순도: >99%, rt 3.25 분 (크로마리스 스피드로드, C18, 4.6x50 mm, 10% MeOH/물 → 90% MeOH/물 (0.2% H₃PO₄ 함유), 4 분 구배, 4 mL/분).

[0186]

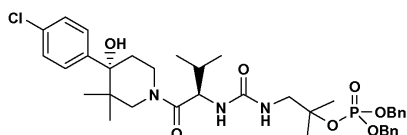
실시예 8



[0187]

[0188]

1-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-(2-히드록시-2-메틸프로필)우레아 (화합물 1, 300 mg, 0.661 mmol)를 25℃에서 질소하에 교반하면서 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해시킨 후, 디벤질 디이소프로필포스포르아미다이트 (456 mg, 1.322 mmol)에 이어서 1H-테트라졸 (93 mg, 1.322 mmol)을 첨가하였다. 반응물은 약간의 고체를 함유하였고, 이는 수 분 후에 용해되었다. H₂O₂ (0.020 mL, 0.661 mmol)를 첨가하고, 수 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 10% Na₂S₂O₅, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 유리 560 mg를 수득하였고, 이를 실리카 겔 상에서 3:1→1:1 헥산/EtOAc → 100% EtOAc → 9:1 메틸렌 클로라이드/메탄올로 정제하여, 유리의 디벤질 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)우레이도)-2-메틸프로판-2-일 포스페이트 (460 mg, 0.644 mmol, 97 % 수율)를 생성물로서 수득하였다.



[0189]

[0190]

유용성

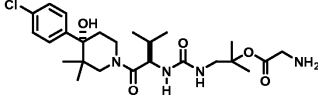
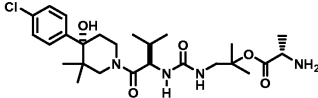
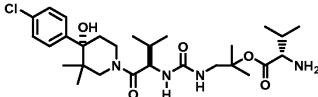
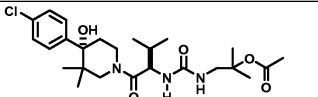
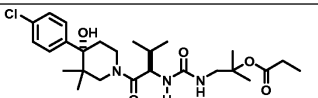
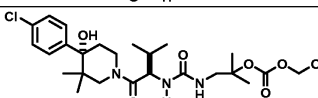
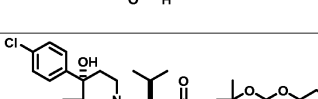
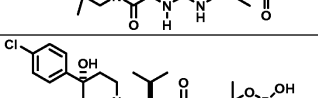
[0191]

일반적으로, 화학식 I의 화합물의 전구약물은 케모카인 수용체 활성의 조절제인 것으로 나타났다. 케모카인 수용체 활성의 조절제로서의 활성을 나타냄으로써, 상기 화합물은 케모카인 및 그의 동족 수용체와 관련된 인간 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

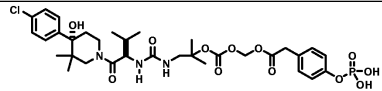
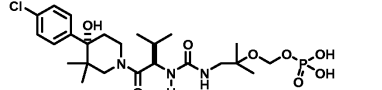
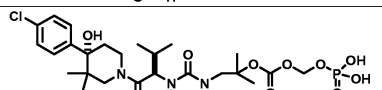
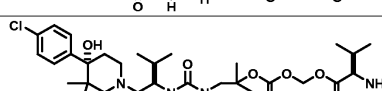
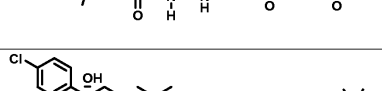
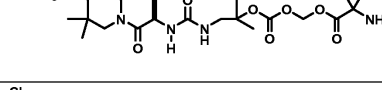
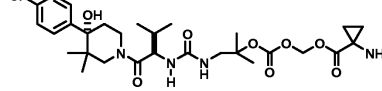
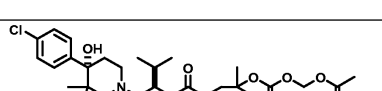
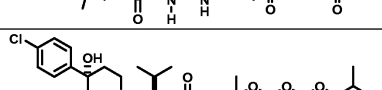
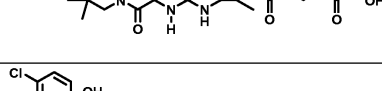
[0192]

하기 표 I에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 전구약물은 화합물 I에 비해 개선된 용해성 및 안정성 특성을 제공하도록 제조되었다. 화합물 1의 용해도는 상기에 요약된 방법에 의해 결정된 바와 같이 pH 6.6 완충제 중에서 0.047 mg/mL이었다. 상기 검정에 요약된 방법에 따라, pH 1에서의 화학적 안정성 반감기는 30 시간이었으며, pH 7.4에서는 >22 시간이었다. 표 1에 있어서, 수성 안정성 반감기는 전구약물이 화합물 1로 전환되는 것을 지칭한다.

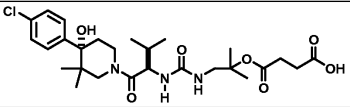
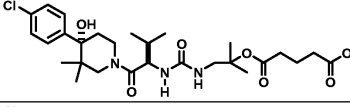
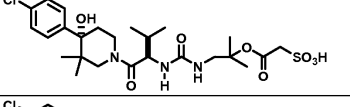
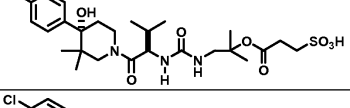
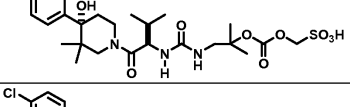
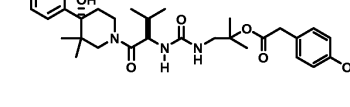
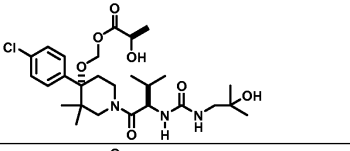
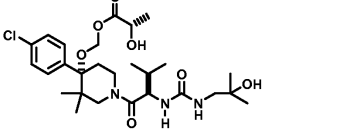
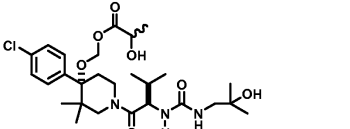
[0193] <표 I>

실시예 #	전구약물 구조	수성 용액, mg/mL (pH)	수성 안정성 반감기 (pH 1 / 7.4) Hrs
1		1.1 (6.5)	159 / 86
2		시험되지 않음	시험되지 않음
3		>0.6 (6.5)	237 / >22
4		0.03 (6.5)	29 / >22
5		0.04 (6.5)	25 ? >22
6		2.2 (6.5)	61 / 49
7		0.34 (6.5)	85 / 131
8		>7.2 (7.4)	32 /

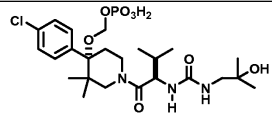
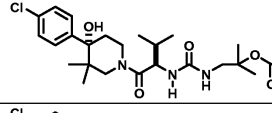
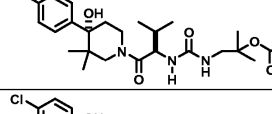
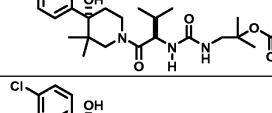
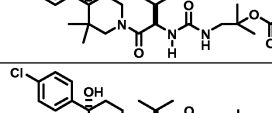
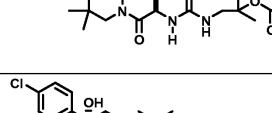
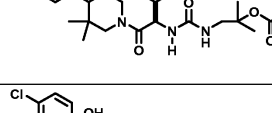
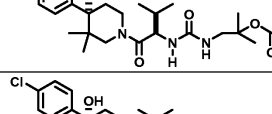
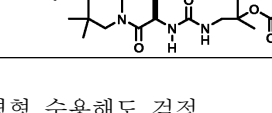
[0194]

9		1.6 (6.5)	25 / 72
10		시험되지 않음	<1 /
11		시험되지 않음	107 / 0.3
12			82 / 0.3
13		측정되지 않음	10.1 / 0.25
14		0.18 (7.4)	49 / 107
15		0.022 (7.4)	>22 / >22
16		측정되지 않음	불안정
17		<0.007 (7.4)	>22 / >22
18		0.059 (7.4)	>22 / >22

[0195]

19		0.08 (6.5)	>22 / >22
20		0.317 (6.5)	>22 / >22
21		>16 (7.4)	>22 / >22
22		>7 (6.5)	44 / >22
23		>0.3 (6.5)	25 / 23
24		1.1 (6.5)	77 / >22
25		>0.32 (7.4)	16.6 / 73
26		시험되지 않음	시험되지 않음
27		0.5 (6.5)	36 / >22

[0196]

28		7.1 (6.5)	1.4 / >22
29		4.8 (6.5)	81 / >22
30		0.31 (6.5)	33 / >22h
31		>3.3 (6.5)	61 / >22
32		1.12 (6.5)	>22 / >22
33		>1.6 (6.5)	>22 / >22
34		>0.18 (6.5)	47 / >22
35		0.18 (6.5)	100 / 30.3
36		>1.2 (6.5)	97 / >22h

[0197]

[0198]

[0199]

[0200]

[0201]

[0202]

[0203]

[0204]

[0205]

[0206]

열역학 평형 수용해도 검정

표준물 제조

메탄올 5 ml 중 샘플 0.5 내지 0.7 mg을 정확하게 칭량하여 보정 표준물을 제조하였다. 물질이 메탄올 중에 완전히 가용성이 아닌 경우, 다른 용매, 예컨대 DMSO 또는 혼합된 용매를 사용하였다.

*전형적으로 보정 표준물을 새로 제조한 직후에 검정을 시작하였다. 2-포인트 보정 곡선을 이용하여 최종 용액의 농도를 결정하였다. 표준 용액에 대해 연속 희석을 수행하였다.

시험 샘플 제조

적절한 수성 용매 1.0 ml를 1 드랩 바이알 내의 물질의 나머지 부분에 첨가하여 최종 포화 용액을 제조하였다 (약 1 mg/ml). 용액을 초음파처리하고, 약 30초 동안 볼텍싱하였다. 샘플 용액을 오비터에 넣고 샘플 용액을 실온에서 15 내지 24시간 동안 계속적으로 교반하였다. 이어서, 최종 포화 용액을 1.5 ml 에펜도르프 튜브로 옮기고, 약 2 분 동안 10000 rpm으로 원심분리하였다. 1.5 mL 부피가 시린지 필터를 채우기에 불충분하기 때문에 포화 용액으로부터의 상청액을 여과하지 않고 유리 HPLC 바이알로 옮겼다. 상기 샘플 제조 절차는 여과 장치에 대한 비-특이적 결합의 효과를 무효화한다.

LC 정량화:

표준물 및 샘플을 UV/Vis 다이오드 어레이 또는 가변 파장 검출을 이용하여 HPLC에 의해 분석하였다. 전형적 정량화 파장은 210 또는 254 nm이며; 검출 파장은 감도를 최적화하기 위하여 개별적으로 설정할 수 있다. UV 검출 이외에도, 관심 대상 HPLC-UV 피크의 정체를 확인하기 위하여 이용가능한 경우, 질량 분광측정법 검출이 권장된다.

HPLC-UV 피크가 표준 보정 곡선의 선형 부분을 넘어서는 경우, 수성 시험 용액의 희석을 수행하였다. 필요에

따라, 전형적 희석은 100 μ l/900 μ l (X10) 또는 500 μ l/500 μ l (2X)를 포함한다.

- [0207] 시약
- [0208] HPLC 등급 용매를 사용하였다.
- [0209] 용액 안정성 검정
- [0210] 아세트니트릴 원액: 5 mL 부피 플라스크에서 정확하게 칭량된 화합물 1.5 내지 2.0 mg 를 아세트니트릴 5.0 mL 중에 용해시켜 전구약물의 아세트니트릴 원액을 제조하였다.
- [0211] pH 7.4 완충제 작업 용액: 20 mL 섬광 바이알에서 안정성 완충제 3.5 mL에 아세트니트릴 원액 1.5 mL를 첨가하고 매우 잘 혼합하여 약물의 pH 7.4 완충제 작업 용액을 제조하였다. 3 mL 시린지를 사용하여 용액 약 3 mL를 빼내고, 겔만(Gelman) 0.45 μ m 시린지 필터를 이용하여 깨끗한 1.5 mL LC 바이알로 여과하였다. 상기 여과된 용액을 사용하여 연구 진행 전반에 걸쳐 전구약물 분해를 평가하였다. 표적 농도: 90 내지 120 μ g/mL (70% 수성 : 30% 아세트니트릴)
- [0212] pH 1.0 산성 작업 용액: 20 mL 섬광 바이알에서 안정성 완충제 3.5 mL에 아세트니트릴 원액 1.5 mL를 첨가하고 매우 잘 혼합하여 약물의 pH 1.0 작업 용액을 제조하였다. 3 mL 시린지를 사용하여 용액 약 3 mL를 빼내고, 겔만 0.45 μ m 시린지 필터를 이용하여 깨끗한 1.5 mL LC 바이알로 여과하였다. 상기 여과된 용액을 사용하여 연구 진행 전반에 걸쳐 전구약물 분해를 평가하였다. 표적 농도: 90 내지 120 μ g/mL (70% 수성 : 30% 아세트니트릴)
- [0213] 상기 기재된 샘플 제조 절차에 따라, 각각의 pH 조건에 대하여 단일 샘플 (n=1)을 제조하였다. 이어서, 샘플을 37°C에서 유지된 HPLC 오토샘플러에 위치시키고, 샘플을 24 시간에 걸쳐 분석하였다. 남아 있는 전구약물 (%)을 초기 피크 영역 (t = 0 시간)과 비교하여 기록하였다. 모 물질로의 전환 반감기를 계산할 수 있는 경우, t_{1/2}을 생성하였다. 최종 시점 샘플의 LCMS 및 HPLC 분석에 의해 전구약물로부터 모 물질로의 전환을 확인하였다.
- [0214] 전형적인 LC 파라미터를 하기 나타내었다.
- [0215] HPLC 시스템: HP1100 시리즈, 휴렛 팩커드(Hewlett Packard), 가열된 오토샘플러
- [0216] 분석 칼럼: 시너지(Synergi) 4u 히드로(Hydro) C18, 4.6mm x 5.0 cm, 페노메덱스
- [0217] 칼럼 온도: 40°C
- [0218] 오토샘플러 온도: 37°C
- [0219] 유량: 1.0 mL/분
- [0220] 주입 부피: 10 μ L
- [0221] 이동상: A: 아세트니트릴
- [0222] B: 물 중 0.1% 인산
- [0223] 구동 시간: 14.0분
- [0224] 전형적인 LCMS 파라미터를 하기 나타내었다.
- [0225] LC-MS 시스템: 서베이어(Surveyor) HPLC 시스템, 서모피니건(ThermoFinnigan) LCQ 데카(Deca) XP 맥스(Max) (이온 트랩)
- [0226] 분석 칼럼: 시너지 4u 히드로 C18, 4.6mm x 5.0 cm, 페노메덱스
- [0227] 칼럼 온도: 40°C
- [0228] 오토샘플러 온도: 22°C
- [0229] 유량: 1.0 mL/분
- [0230] 주입 부피: 5 μ L
- [0231] 이동상: A: 95% 아세트니트릴 / 5% 20 mM 아세트산암모늄

- [0232] B: 5% 아세토니트릴 / 95% 20 mM 아세트산암모늄
- [0233] LCQ 파라미터
- [0234] 시스(Sheath) 유량: 81.64
- [0235] 옥스/스윕(Aux/Sweep) 유량: 19.01
- [0236] 전류 (uA): 10.89
- [0237] 전압 (kV): 5.00
- [0238] 모세관 ©: 348.10
- [0239] 모세관 전압 (V): 30.44
- [0240] 포유동물 케모카인 수용체는 인간과 같은 포유동물에서 면역 세포 기능을 방해하거나 촉진하기 위한 표적을 제공한다. 케모카인 수용체 기능을 억제하거나 촉진하는 화합물은 치료 목적으로 면역 세포 기능을 조절하는 데 특히 유용하다.
- [0241] 따라서, 본 발명은 천식 및 알레르기성 질환, 병원성 미생물 (정의에 의해 바이러스를 포함함)에 의한 감염, 뿐만 아니라 자가면역 병리상태, 예컨대 류마티스 관절염 및 아테롬성동맥경화증을 비롯한 다양한 염증성, 감염성 및 면역조절성 장애 및 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 것으로 여겨지는 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물에 관한 것이다.
- [0242] 예를 들어, 포유동물 케모카인 수용체 (예를 들어, 인간 케모카인 수용체)의 하나 이상의 기능을 억제하는 본 발명의 화합물은 염증성 또는 감염성 질환을 억제 (즉, 저하 또는 예방)하기 위해 투여될 수 있다. 그 결과, 백혈구 이동, 부착, 화학주성, 세포외유출 (예를 들어, 효소, 히스타민의 세포외유출) 또는 염증성 매개인자 방출과 같은 하나 이상의 염증 과정을 억제한다.
- [0243] 유사하게, 포유동물 케모카인 수용체 (예를 들어, 인간 케모카인)의 하나 이상의 기능을 촉진하는 본 발명의 화합물을 투여함으로써, 백혈구 이동, 부착, 화학주성, 세포외유출 (예를 들어, 효소, 히스타민의 세포외유출) 또는 염증성 조절인자 방출과 같은 면역 또는 염증성 반응을 자극 (유도 또는 강화)하여, 염증 과정을 유리하게 자극한다. 예를 들어, 호산구는 기생충 감염을 제거하기 위해 동원될 수 있다. 또한, 케모카인 수용체 내재화 유도를 통해 세포에서 수용체 발현을 손실시킬만큼 충분한 화합물을 전달하거나 또는 잘못된 방향으로 세포를 이동시키는 방식으로 화합물을 전달하는 것이 의도되는 경우, 포유동물 케모카인 수용체의 하나 이상의 기능을 촉진하는 본 발명의 화합물에 의한 상기 염증성, 알레르기성 및 자가면역 질환의 치료가 또한 의도될 수 있다.
- [0244] 영장류, 예컨대 인간 이외에도, 다양한 다른 포유동물이 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 예를 들어, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니아 피그, 래트 또는 다른 소과, 양과, 말과, 개과, 고양이과, 설치류 또는 쥐과 종들을 비롯한 포유동물이 치료될 수 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 그러나, 이 방법은 또한 조류 종과 같은 다른 종에서도 실행될 수 있다. 상기 방법에서 치료되는 대상체는 케모카인 수용체 활성의 조절이 요구되는 수컷 또는 암컷인 포유동물이다. 본원에 사용된 "조절"은 길항작용, 효능작용, 부분적 길항작용 및/또는 부분적 효능작용을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0245] 케모카인 수용체 기능의 억제제로 치료될 수 있는 인간 또는 다른 종의 질환 또는 상태는 알레르기성 호흡기 질환, 예컨대 천식, 알레르기성 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 폐렴, 호산구성 봉와직염 (예를 들어, 웰 증후군), 호산구성 폐렴 (예를 들어, 괴플러 증후군, 만성 호산구성 폐렴), 호산구성 근막염 (예를 들어, 술만 증후군), 지연형 과민증, 간질성 폐 질환 (ILD) (예를 들어, 특발성 폐 섬유증, 또는 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염, 전신 경화증, 쇼그렌 증후군, 다발성근염 또는 피부근염과 관련된 ILD); 전신 아나필락시스 또는 과민 반응, 약물 알레르기 (예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린에 대한 알레르기), 오염된 트립토판의 섭취로 인한 호산구성근육통 증후군, 곤충 자상 알레르기; 자가면역 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 소아 발병 당뇨병; 사구체신염, 자가면역성 갑상선염, 베체트병; 동종이식편 거부 또는 이식편-대-숙주 질환을 비롯한 이식편 거부 (예를 들어, 이식술에서); 염증성 장 질환, 예컨대 크론병 및 궤양성 결장염; 척추관절병증; 경피증; 건선 (T-세포 매개 건선 포함) 및 염증성 피부병, 예컨대 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉성 피부염, 두드러기; 혈관염 (예를 들어, 괴사성, 괴사성 및 과민성 혈관염); 호산구성 근염, 호산구성 근막염; 피부 또는 기관의 백혈구 침윤을 수반하는 암을 비롯한 염증성 또는 알레르기성 질환 및 상태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하지 않은

염증 반응을 억제해야 치료될 수 있는 다른 질환 또는 상태는 재관류 손상, 아테롬성동맥경화증, 특정 혈액 악성종양, 시토키인 유도성 독성 (예를 들어, 패혈성 쇼크, 내독소성 쇼크), 다발성근염, 피부근염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 케모카인 수용체 기능의 억제제로 치료될 수 있는 인간 또는 다른 종의 감염성 질환 또는 상태는 HIV를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0246] 케모카인 수용체 기능의 촉진제로 치료될 수 있는 인간 또는 다른 종의 질환 또는 상태는 면역억제, 예컨대 AIDS 또는 다른 바이러스 감염과 같은 면역결핍 증후군이 있는 개체, 면역억제를 야기하는 방사선 요법, 화학요법, 자가면역 질환을 위한 요법 또는 약물 요법 (예를 들어, 코르티코스테로이드 요법)을 받는 개체에의 면역억제; 감염 질환, 예컨대 기생충 질환, 예를 들어 비제한적으로 윤충 감염, 예컨대 선충류 (회충); (편충, 요충, 회충, 구충, 분선충, 선모충, 사상충); 흡충류 (흡충) (주혈흡충증, 간흡충증), 조충 (촌충) (포낭충증, 무구조충증, 낭미충증); 내장충, 내장 유충 이행증 (예를 들어, 개구충), 호산구성 위장염 (예를 들어, 아니사키 (Anisaki) 종, 포카네마 (Phocanema) 종), 피부 유충 이행증 (브라질구충, 개 십이지장충)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 다양한 염증성, 감염성 및 면역조절성 장애 및 질환의 예방 및 치료에 유용하다.

[0247] 또한, 케모카인 수용체 내재화 유도를 통해 세포에서 수용체 발현을 손실시킬만큼 충분한 화합물을 전달하거나 또는 잘못된 방향으로 세포를 이동시키는 방식으로 화합물을 전달하는 것이 의도되는 경우, 케모카인 수용체 기능의 촉진제에 의한 상기 언급된 염증성, 알레르기성 및 자가면역 질환의 치료가 의도될 수 있다.

[0248] 또 다른 측면에서, 본 발명은 G 단백질 커플링된 수용체의 추정되는 특이적 효능제 또는 길항제를 평가하는 데 사용될 수 있다. 본 발명은 케모카인 수용체의 활성을 조절하는 화합물의 제조 및 스크리닝 검정의 실행에 있어서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 전구약물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 화합물은, 다른 화합물의 케모카인 수용체에 대한 결합 부위를, 예를 들어 경쟁적 억제를 통해 수립하거나 결정하는데 유용하거나, 또는 활성이 알려지지 않은 화합물을 활성이 공지된 화합물과 비교하기 위한 검정에서의 기준물질로서 유용하다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발할 경우, 본 발명에 따른 화합물은 이들의 유효성을 시험하는 데 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 상기 기재된 질환과 관련된 제약 연구에 사용하기 위한 시판용 키트로 제공될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 케모카인 수용체의 추정되는 특이적 조절인자를 평가하는 데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물을 이용하여, 상호작용의 특이적 부위 특징을 도출할 수 있는 G 단백질 커플링된 수용체에 대해 결합하지 않는 화합물의 예로 제공하거나 상기 수용체에 대해 활성인 화합물의 구조적 변이체로 제공함으로써, 케모카인 수용체가 아니라고 여겨지는 상기 수용체의 특이성을 시험할 수 있다.

[0249] 화학식 I의 화합물의 전구약물은 류마티스 관절염, 골관절염, 패혈성 쇼크, 아테롬성동맥경화증, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 혈류역학 쇼크, 패혈증 증후군, 후허혈성 재관류 손상, 말라리아, 크론병, 염증성 장 질환, 미코박테리아 감염, 수막염, 건선, 울혈성 심부전, 섬유증 질환, 악액질, 이식편 거부, 자가면역 질환, 피부 염증성 질환, 다발성 경화증, 방사선 손상, 과산소성 폐포 손상, HIV, HIV 치매, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 특발성 폐 섬유증, 수포성 유전포창, 윤충성 기생충 감염, 알레르기성 결장염, 습진, 결막염, 이식, 가족성 호산구증가증, 호산구성 봉와직염, 호산구성 폐렴, 호산구성 근막염, 호산구성 위장염, 약물 유발성 호산구증가증, 낭성 섬유증, 처크-스트라우스 증후군, 림프종, 호지킨병, 결장 암종, 켈티 증후군, 사르코이드증, 포도막염, 알츠하이머, 사구체신염 및 전신 홍반성 루푸스로부터 선택된 장애를 치료 또는 예방하는데 사용된다.

[0250] 또 다른 측면에서, 화학식 I의 화합물의 전구약물은 류마티스 관절염, 골관절염, 아테롬성동맥경화증, 동맥류, 열, 심혈관 현상, 크론병, 염증성 장 질환, 건선, 울혈성 심부전, 다발성 경화증, 자가면역 질환, 피부 염증성 질환으로부터 선택된 염증성 장애를 치료 또는 예방하는데 사용된다.

[0251] 또 다른 측면에서, 화합물의 전구약물은 류마티스 관절염, 골관절염, 아테롬성동맥경화증, 크론병, 염증성 장 질환 및 다발성 경화증으로부터 선택된 염증성 장애를 치료 또는 예방하는데 사용된다.

[0252] 자가면역 병리학적 증상, 예를 들어 류마티스 관절염 및 아테롬성동맥경화증 및 상기 기재된 병리상태 뿐만 아니라 천식 및 알레르기성 질환을 비롯한 염증성, 감염성 또는 면역조절성 장애 및 질환을 예방하고 치료하기 위한 조합 요법은 본 발명의 화합물과 이러한 유용성이 공지된 다른 화합물의 조합물에 의해 예시된다. 예를 들어, 염증의 치료 또는 예방에서, 본 발명의 화합물은 항염증제 또는 진통제, 예를 들어 오피에이트 효능제, 리폭시제나아제 억제제, 시클로옥시게나제-2 억제제, 인터류킨 억제제, 예를 들어 인터류킨-1 억제제, 종양 괴사 인자 억제제, NMDA 길항제, 산화질소의 억제제 또는 산화질소 합성의 억제제, 비스테로이드성 항염증제, 포스포

디에스테라아제 억제제, 또는 시토키인-억제성 항염증제, 예를 들어 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토틴락, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캄, 스테로이드성 진통제, 수펜타닐, 선린단, 인터페론 알파 등과 같은 화합물과 함께 사용될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 진통제; 강화제, 예를 들어 카페인, H2-길항제, 시메티콘, 수산화알루미늄 또는 수산화마그네슘; 충혈제거제, 예를 들어 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나프타졸린, 크실로메타졸린, 프로필렉세드린 또는 레보테스옥시-에페드린; 진해제, 예를 들어 코데인, 히드로코돈, 카라미펜, 카르베타펜탄 또는 텍스트라메트르판; 이노제; 및 진정 또는 비진정 항히스타민제와 함께 투여될 수 있다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 치료/예방/억제 또는 완화에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물들은 소정 경로에 의해, 이를 위해 통상적으로 사용되는 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 본 발명의 화합물 이외에 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분도 또한 함유하는 것들을 포함한다.

[0253] 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물로 투여되어 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 활성 성분의 예로는 (a) 인테그린 길항제, 예컨대 셀렉틴, ICAM 및 VLA-4에 대한 인테그린 길항제; (b) 스테로이드, 예컨대 베클로메타손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 프레드니손, 텍사메타손 및 히드로코르티손; (c) 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신 및 다른 FK-506 유형 면역억제제; (d) 항히스타민제 (H1-히스타민 길항제), 예컨대 브로모페니라민, 클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 트리프로리딘, 클레마스틴, 디펜히드라민, 디페닐피랄린, 트리펠렌아민, 히드록시진, 메트딜라진, 프로메타진, 트리메프라진, 아자타딘, 시프로헵타딘, 안타졸린, 페니라민, 피릴아민, 아스테미졸, 테르페나딘, 로라타딘, 세티리진, 펙소페나딘, 데스카르보에톡실로라타딘 등; (e) 비스테로이드성 항염증제, 예컨대 b2-효능제 (테르부탈린, 메타프로테레놀, 페노테롤, 이소에타린, 알부테랄, 비틀테롤 및 피르부테롤), 테오필린, 크로몰린 나트륨, 아트로핀, 이프라트로피움 브로마이드, 류코트리엔 길항제 (자피를루카스트, 몬텔루카스트, 프란루카스트, 이랄루카스트, 포빌루카스트, SKB-102,203), 류코트리엔 생합성 억제제 (질루톤, BAY-1005); (f) 비스테로이드성 항염증제 (NSAID), 예컨대 프로피온산 유도체 (알미노프로펜, 베클사프로펜, 부클록산, 카르프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체 (인도메타신, 아세메타신, 알클로페낙, 클리다낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸로페낙, 이부페낙, 이속세팍, 옥스피낙, 숄린단, 티오피낙, 톨메틴, 지도메타신 및 조메피락), 페남산 유도체 (플루페남산, 메클로페남산, 메페남산, 니플롬산 및 톨페남산), 비페닐카복실산 유도체 (디플루니살 및 플루페니살), 옥시캄 (이속시캄, 피록시캄, 수독시캄 및 테녹시캄), 살리실레이트 (아세틸 살리실산, 숄과살라진) 및 피라졸론 (아파존, 벤즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 옥시펜부타존, 페닐부타존); (g) 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제; (h) 포스포디에스테라제 유형 IV (PDE-IV)의 억제제; (i) 케모카인 수용체의 기타 길항제; (j) 콜레스테롤 저하제, 예컨대 HMG-CoA 리덕타제 억제제 (로바스타틴, 심바스타틴 및 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 및 기타 스타틴), 격리제 (콜레스티라민 및 콜레스티폴), 니코틴산, 페노피브로산 유도체 (겔피브로질, 클로피브라트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트), 및 프로부콜; (k) 항당뇨제, 예컨대 인슐린, 숄포닐우레아, 바이구아나이드 (메트포르민), a-글루코시다제 억제제 (아카르보스) 및 글리타존 (트로글리타존 및 피오글리타존); (l) 인터페론 제제 (인터페론 알파-2a, 인터페론-2B, 인터페론 알파-N3, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마-1b); (m) 항바이러스 화합물, 예컨대 에파비렌즈, 네비라핀, 인디나비르, 간시클로비르, 라미부딘, 팜시클로비르 및 잘시타빈; (n) 기타 화합물, 예컨대 5-아미노살리실산 및 그의 전구약물, 항대사물, 예컨대 아자티오프린 및 6-메르캅토프린, 및 세포독성 암 화학요법제가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 변할 수 있고, 이는 각각의 성분의 유효 용량에 따라 달라질 것이다.

[0254] 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물을 NSAID와 조합할 경우, 본 발명의 화합물 대 NSAID의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 또는 다르게는 약 200:1 내지 약 1:200일 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분의 조합물도 또한 일반적으로는 상기 언급된 범위 내에 있을 것이나, 각 경우에, 각각의 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

[0255] 본 발명의 화합물은 치료 유효량으로 포유동물에게 투여된다. "치료 유효량"이란 포유동물에 단독으로 또는 추가의 치료제와 조합되어 투여될 경우, 혈전색전성 질환 상태 또는 질환의 진행을 예방하거나 완화시키기에 유효한 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다.

- [0256] 투여량 및 제제화
- [0257] 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 제제 또는 시간 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전과 같은 경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있고, 사용되는 모든 투여 형태는 제약업체의 숙련자에게 널리 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수도 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무를 기초로 선택되는 제약상 담체와 함께 투여될 것이다.
- [0258] 본 발명의 화합물을 위한 투여 요법은, 물론, 공지된 요인, 예컨대 특정 작용제의 약동학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 징후의 특성 및 정도; 수반되는 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다. 의사 또는 수의사들은 혈전색전성 장애의 진행을 예방, 저지 또는 중지하는 데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.
- [0259] 일반적 지침에 따라, 각 활성 성분의 1일 경구 투여량은 표시된 효과를 위해 사용할 경우 1일 당 약 0.001 내지 1000 mg/kg 체중, 또는 약 0.01 내지 100 mg/kg 체중, 또는 다르게는 약 1.0 내지 20 mg/kg/일 범위일 것이다. 정맥내 용량은 일정 속도 주입 동안 약 1 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량을 1일 2회, 3회 또는 4회 용량으로 나누어 투여할 수 있다.
- [0260] 본 발명의 화합물은 적합한 비내 비히클의 국소 사용을 통해 비내 형태로, 또는 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우, 투여량의 투여는, 물론 투여 요법 전반에 걸쳐 간헐적이기 보다는 연속적일 것이다.
- [0261] 전형적으로, 본 발명의 화합물은, 의도된 투여 형태, 즉 경구용 정제, 캡슐, 엘릭시르, 시럽 등에 대해 적합하게 선택되고 통상의 제약 실무에 부합하는, 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (본원에서는 총괄적으로 제약 담체로서 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.
- [0262] 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태로 경구 투여하기 위해, 활성 약물 성분은 경구용 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있고; 액체 형태로 경구 투여하기 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구용 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 추가로, 바람직하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물 내로 혼입될 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 감, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 상기 투여 형태에 이용되는 윤활제는 올레인산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제에는, 비제한적으로, 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검 등이 포함된다.
- [0263] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단일층상 소포, 대형 단일층상 소포 및 다중층상 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- [0264] 본 발명의 화합물은 또한 표적화가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드-페놀 또는 폴리에틸렌옥시드-폴리라이신 (팔미토일 잔기로 치환됨)이 포함될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 중합체의 클래스, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엠틸론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리스시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.
- [0265] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위 당 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0266] 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말형 담체, 예를 들어 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제가 압착 정제를 제조하는 데 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐은

들 다 지속 방출 생성물로 제조되어 수 시간에 걸쳐 의약의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압착 정제는 당 코팅 또는 필름 코팅되어 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하거나, 또는 장용 코팅되어 위장관에서 선택적으로 분해될 수 있다.

[0267] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 환자의 순응도를 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0268] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련된 당 용액 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액제에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액은 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요할 경우, 완충 물질을 함유할 수 있다. 단독 또는 조합된 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 적합한 안정화제이다. 또한 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 사용된다. 또한, 비경구 용액은 보존제, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.

[0269] 적합한 제약 담체는 당업계의 표준 참고 문헌인 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다.

[0270] 본 발명의 화합물의 투여에 유용한 대표적인 제약 투여 형태를 하기와 같이 예시할 수 있다.

[0271] 캡슐

[0272] 표준 2-피스 경질 젤라틴 캡슐에 각각 100 mg의 분말 활성 성분, 150 mg의 락토스, 50 mg의 셀룰로스 및 6 mg의 스테아르산마그네슘을 충전시킴으로써 다수의 단위 캡슐을 제조할 수 있다.

[0273] 연질 젤라틴 캡슐

[0274] 대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일과 같은 식용 오일 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 양변위 펌프에 의해 젤라틴 내에 주입하여 100 mg의 활성 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 제조할 수 있다. 이 캡슐은 세척하고 건조시켜야 한다.

[0275] 정제

[0276] 통상의 절차에 따라, 투여 단위가 활성 성분 100 mg, 콜로이드성 이산화규소 0.2 mg, 스테아르산마그네슘 5 mg, 미세결정질 셀룰로스 275 mg, 전분 11 mg 및 락토스 98.8 mg이도록 정제를 제조할 수 있다. 적절한 코팅을 적용하여 기호성 또는 지연 흡수성을 증가시킬 수 있다.

[0277] 주사제

[0278] 10 부피%의 프로필렌 글리콜 및 물 중에서 1.5 중량%의 활성 성분을 교반함으로써 주사 투여에 적합한 비경구 조성물을 제조할 수 있다. 이 용액을 염화나트륨으로 등장성으로 만들고 멸균해야 한다.

[0279] 현탁액

[0280] 수성 현탁액은 경구 투여용으로 각 5 mL가 100 mg의 미분된 활성 성분, 200 mg의 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 5 mg의 벤조산나트륨, 1.0 g의 소르비톨 용액, U.S.P. 및 0.025 mL의 바닐린을 함유하도록 제조할 수 있다.

[0281] 본 발명의 화합물이 다른 항응고제와 조합될 경우, 예를 들어 1일 투여량은 환자 체중 kg당 약 0.1 내지 100 mg의 본 발명의 화합물 및 약 1 내지 7.5 mg의 제2 항응고제일 수 있다. 정제 투여 형태를 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 투여 단위 당 약 5 내지 10 mg의 양으로, 제2 항응고제는 투여 단위당 약 1 내지 5 mg의 양으로 존재할 수 있다.

[0282] 2종 이상의 상기 제2 치료제를 본 발명의 화합물과 함께 투여하는 경우에는, 조합 투여 시의 치료제의 부가 효과 또는 상승작용 효과로 인해, 일반적으로 전형적인 1일 투여량 및 전형적인 투여 형태에서 각 성분의 양이 단독으로 투여하는 경우의 작용제의 통상적인 투여량에 비해 감소될 수 있다. 특히, 단일 투여 단위로 제공될 경우, 조합된 활성 성분 간의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합됨에도 불구하고, 활성 성분 간의 물리적 접촉을 최소화 (즉, 감소)시키도록 제제화된다. 예를 들어, 하나의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 하나를 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분 간의 접촉을 최소화시키는 것이 가능할 뿐만 아니라, 위장관 내에서 이들 성분 중 하나의 방출을 제어하여, 이들 성분 중 하나가 위에서 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 하는 것도 가능하다. 활성 성분 중 하나는 또한, 위장관 전반에 걸쳐 지속 방

출을 달성하고 조합된 활성 성분 간의 물리적 접촉을 최소화하도록 작용하기도 하는 물질로 코팅될 수 있다. 또한, 지속 방출 성분은 추가적으로 장용 코팅되어 이 성분의 방출이 오직 장에서만 발생하도록 할 수 있다. 또 다른 접근법은, 하나의 성분은 지속 방출 및/또는 장 방출 중합체로 코팅하고, 다른 성분은 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 당업계에 공지된 다른 적절한 물질로 코팅하여, 활성 성분을 추가로 분리하는 조합 생성물의 제제를 포함한다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 작용을 한다.

[0283] 단일 투여 형태로 투여하든지, 또는 분리된 형태로 (그러나 동일한 방식으로 동시에) 투여하든지에 관계없이, 본 발명의 조합 생성물의 성분 간의 접촉을 최소화시키는 이러한 방법, 뿐만 아니라 다른 방법들은 본 개시내용을 이해하는 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.

[0284] 본 발명을 상세하게, 그리고 그의 특정 실시양태를 참조하여 기재하였지만, 그 안에서 다양한 변화 및 변형이 그의 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.