



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0108856
(43) 공개일자 2007년11월13일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 277/46 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7013143
(22) 출원일자 2007년06월11일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년06월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2005/041358
국제출원일자 2005년11월10일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/053323
국제공개일자 2006년05월18일</p> <p>(30) 우선권주장
60/626,902 2004년11월11일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아칠리온 파르마세우티칼스 인코포레이티드
미합중국, 코네티컷, 뉴 하벤, 조지 스트리트 300
(우:06511)
유니버시티 오브 메릴랜드, 볼티모어 카운티
미국 메릴랜드주 21250 볼티모어, 힐탑 서클 1000</p> <p>(72) 발명자
아가르월, 아틀
미합중국 코네티컷 06518 햄덴 니콜라스 코트, 75
첸, 자이
미합중국 코네티컷 06419 킬링워스 블루베리 힐
리저브 17
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
박상수</p> |
|---|---|

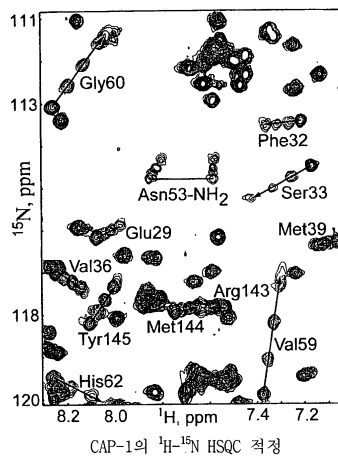
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) HIV-1 캡시드 형성의 억제제: 치환된 아릴 아미노메틸티아졸 유레아 및 그것의 유사체

(57) 요약

본원에는 HIV 캡시드 형성을 포함하여, 바이러스 캡시드 형성의 억제제로서 작용하는 치환된 아릴 아미노메틸 티아졸 유레아 및 그것의 유사체가 제공된다. 일반적으로 본원에서 설명되는 바이러스 캡시드 형성 억제제는 식 I의 화합물이며, 식에서 A는 식 (a) 또는 (b)의 기이고, 식에서 변수 A, R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, Z, A₅, A₆, A₇, R₈, R₉, R₁₂, C 및 R₁₃은 본원에서 규정된다. 그러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 캡시드 단백질을 가지는 바이러스로 감염된 동물을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 그러한 화합물을 사용하여 HIV 바이러스로 감염된 사람 환자를 치료하는 방법과 AIDS의 사망률을 감소시키는 방법 또한 본원에 제공된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

데쉬펜드, 밀린드

미합중국, 코네티컷 06443 메디슨 필드 브룩 로드
44

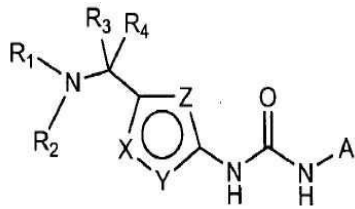
서머스, 미카엘

미합중국 메릴랜드 21043 엘리코트 시티 로저스 애
비뉴 2632

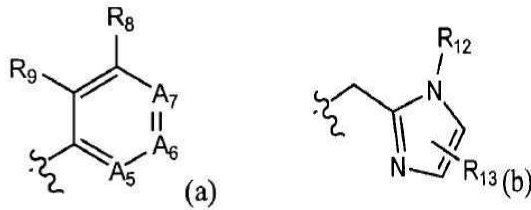
특허청구의 범위

청구항 1

다음 식을 가지는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, A는 다음 식 (a) 또는 (b)의 기이다:



상기 식에서, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N, NR, S 또는 CR'이고, 이때 X, Y, 및 Z중 최소한 하나는 N, NR, 또는 S이고;

R은 수소, C₁-C₄알킬, 또는 C₂-C₄알케닐이며;

각각의 R'은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₂-C₄알카노일, C₂-C₄알콕시카르보닐, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이거나; 또는

X가 NR 또는 CR'일 때, X는 R₂와 함께 부분적으로 불포화되거나 방향족인 5 내지 7-원 헤테로고리를 형성할 수 있고, 그것은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 옥소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되며;

R₁은 수소이거나, 또는

R₁은 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알케닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되며;

R₂는 수소이거나, 또는

R₂는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알케닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되며;

또는 R₁과 R₂는 함께 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 또는 방향족인 단일고리 또는 이중 고리형 헤테로고리를 형성하고, 그것은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0

내지 3개의 치환기로 치환되며; 또는

R₂는 X와 결합될 수도 있고;

R₃과 R₄는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이며;

A₅는 N 또는 CR₅이고; A₆은 N 또는 CR₆이며; A₇은 N 또는 CR₇이고; 이때 A₅, A₆, 및 A₇중 하나 이상은 질소가 아니며;

R₅는 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 직쇄 C₁-C₄알킬, 직쇄 C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이거나; 또는

R₅는 R₆과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 3개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R₆과 R₇은 독립적으로

(i) 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 또는 니트로이거나; 또는

(ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알카노일, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, (페닐)C₀-C₂알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이거나; 이때 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; 또는

(iii) N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 기이며; 또는

R₆은 R₅와 결합하고; 또는

R₆과 R₇은 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하며;

R₈과 R₉는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 직쇄 C₁-C₄알킬, 직쇄 C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이고;

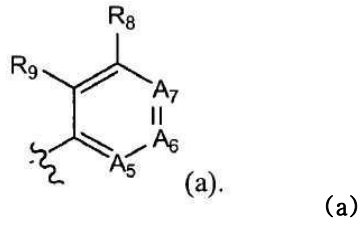
R₁₂는 수소, C₁-C₆알킬, 또는 (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬이며; 그리고

R₁₃은 독립적으로 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기이다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

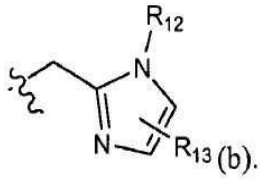
상기 A가 다음 식 (a)의 기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염:



청구항 3

제 1항에 있어서,

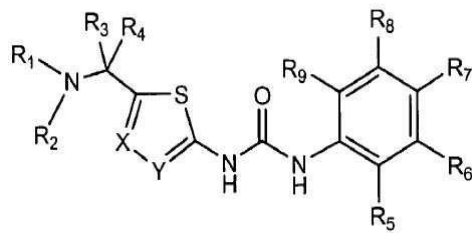
상기 A가 다음 식 (b)의 기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염:



청구항 4

제 1항에 있어서,

다음 식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염:



청구항 5

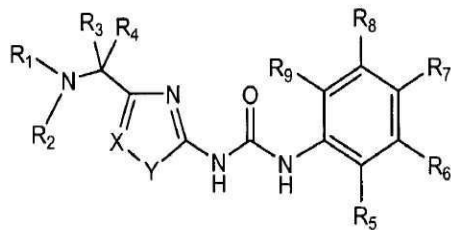
제 4항에 있어서,

상기 X가 CR'인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 6

제 1항에 있어서,

다음 식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염:



청구항 7

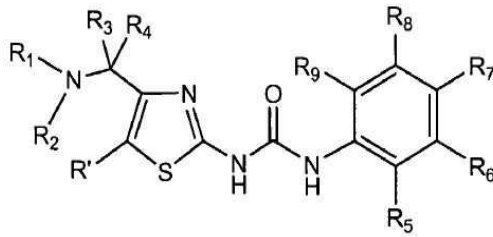
제 6항에 있어서,

상기 X가 CR'인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 8

제 7항에 있어서,

다음 식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염:



청구항 9

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R이 존재하는 경우 수소, C₁-C₄알킬, 또는 C₂-C₄알케닐이며;

각각의 R'은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₂-C₄알카노일, C₂-C₄알콕시카르보닐, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 R이 수소 또는 메틸이고; 각각의 R'은 독립적으로 수소, 할로젠, 메톡시, 또는 메톡시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 R과 R'이 존재하는 경우 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₁과 R₂가 독립적으로 수소, 또는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 R₁과 R₂가 독립적으로 수소, 또는 C₁-C₆알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₆알키닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 R₁이 메틸이고, R₂가 C₂-C₆알킬 또는 C₃-C₆시클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 15

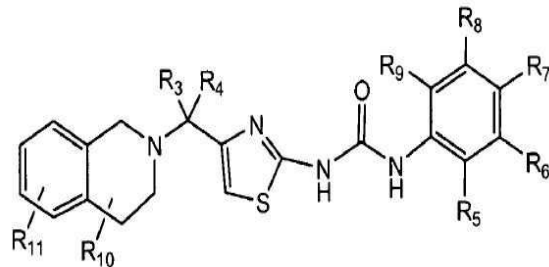
제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₁과 R₂가 함께 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 또는 방향족인 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로고리를 형성하고, 그 헤테로고리는 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 16

제 15항에 있어서,

다음 식으로 표시되고:



상기 식에서, R₁₀과 R₁₁은 함께 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 17

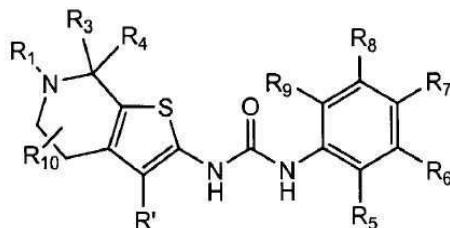
제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X가 NR 또는 CR' 이고; R₂가 X와 함께 부분적으로 불포화되거나 방향족이고, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 옥소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 5- 내지 7-원 헤테로고리형 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 18

제 4항에 있어서,

다음 식으로 표시되고:



상기 식에서, R₁₀은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0

내지 3개의 치환기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 19

제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₃과 R₄가 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₂알킬, 또는 C₁-C₂알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 20

제 19항에 있어서,

상기 R₃과 R₄가 독립적으로 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 21

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₅, R₈, 및 R₉가 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 22

제 21항에 있어서,

상기 R₅, R₈, 및 R₉가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 23

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₆과 R₇이 독립적으로

- (i) 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 또는 니트로이거나; 또는
- (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알카노일, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, (페닐)C₀-C₂알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이고, 이때 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 24

제 23항에 있어서,

상기 R₆과 R₇이 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알카노일, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, (페닐)C₀-C₂알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 25

제 24항에 있어서,

상기 R₆과 R₇이 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₂알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 26

제 25항에 있어서,

상기 R₆과 R₇이 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 메틸, 메톡시, 프로피닐, 또는 트리플루오로메틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 27

제 26항에 있어서,

상기 R₆이 할로젠이고 R₇이 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 28

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₅가 R₆과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 29

제 28항에 있어서,

상기 R₅가 R₆과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 30

제 29항에 있어서,

상기 R₅가 R₆과 결합하여 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 2 또는 3개의 헤테로원자를 가지는 치환되지 않은 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 31

제 30항에 있어서,

R₅가 R₆과 결합하여 치환되지 않은 1,2,5-티아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 또는 이미다졸릴 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 32

제 28항 내지 제 31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₇, R₈, 및 R₉가 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 33

제 32항에 있어서,

상기 R₇, R₈, 및 R₉가 모두 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 34

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R₆이 R₇과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 35

제 34항에 있어서,

상기 R₆이 R₇과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 36

제 35항에 있어서,

상기 R₆이 R₇과 결합하여 페닐, 피리딜, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 또는 티아졸릴고리를 형성하고, 이들 각각은 할로젠, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 37

제 1항에 있어서,

상기 화합물이 다음과 같은 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염:

- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-p-톨릴우레아 트리플루오로아세트산;
- 1-(4-((알릴(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아 트리플루오로아세트산;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((디에틸아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((벤질(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-(((2-아미노-2-옥소에틸)(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소부틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소펜틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-요오도-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3,4-디메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(3-클로로-4-시아노페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(1H-인돌-5-일)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;

- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)우레아;
- 1-(3-클로로페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-브로모페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((시클로부틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-((시클로프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-(4-((sec-부틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 에틸 6-메틸-2-(3-p-톨릴우레이도)-4,5,6,7-테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실레이트;
- 1-(3-(3-히드록시프로프-1-이닐)-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(프로프-1-이닐)페닐)우레아;
- 1-(3-부트-1-이닐)-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[4,5-c]피리딘-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(5-에틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[4,5-c]피리딘-2-일)우레아;
- 1-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(벤조[c][1,2,5]티아디아졸-4-일)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)우레아;
- 1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- N-(4-피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-6-카르복시아미드;
- N-(4-피페리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-6-카르복시아미드;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-아제티딘-1-일메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아;
- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-아세틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-히드록시페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-(히드록시메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-2-메톡시페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(5-클로로-2-히드록시-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;

- 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(6-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아;
- 1-(3-아세틸-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-시클로프로필-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-5-시클로프로필페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-시클로프로필페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-(퓨란-3-일)-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-5-(퓨란-3-일)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-(퓨란-3-일)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- 1-((1-시클로부틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-((1-에틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아;
- 1-(3-클로로-4-(퓨란-3-일)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아; 또는
- 1-(3-클로로-5-메톡시-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아.

청구항 38

제 1항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 염을, 최소한 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 39

제 38항에 있어서,

상기 조성물이 주사용 액체, 에어로졸, 크림, 경구용 액체, 정제, 겔, 환, 캡슐, 시럽, 또는 경피용 패치로서 제형되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 40

세포에서 바이러스 캡시드 형성을 억제하는 방법으로서,

상기 방법이 캡시드 단백질을 가지는 바이러스로 감염된 세포를, 시험관 내에서 바이러스 캡시드의 형성을 검출 가능하게 억제하기에 충분한 양의 제 1항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 염과 접촉시키는 것을 포함하고, 그로써 세포에서 바이러스 캡시드의 형성을 억제하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

세포에서 바이러스 캡시드 형성을 억제하는 방법으로서,

상기 방법이 캡시드 단백질을 가지는 바이러스로 감염된 세포를, 캡시드 단백질 정점의 갈라진 틈에 검출가능하게 결합하기에 충분한 양의 제 1항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 염과 접촉시킴으로써, 세포에서 바이러스 캡시드의 형성이 억제되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제 40항 또는 제 41항에 있어서,

상기 바이러스가 레트로바이러스인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제 42항에 있어서,
상기 바이러스가 HIV인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제 43항에 있어서,
상기 바이러스가 HIV-1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

캡시드 단백질을 가지는 바이러스로 감염된 동물을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위하여 제 1항 내지 제 37항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 사용하는 방법.

청구항 46

제 45항에 있어서,
상기 동물이 사람 환자인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제 45항 또는 제 46항에 있어서,
상기 캡시드 단백질을 가지는 바이러스가 HIV인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제 47항에 있어서,
상기 캡시드 단백질을 가지는 바이러스가 HIV-1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

HIV-1 감염의 사망률을 감소시키기 위한 의약을 제조하기 위하여 제 1항 내지 제 37항 중 어느 한 항의 화합물을 사용하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 관련 출원에 대한 상호참조

<2> 본 출원은 2004년 11월 11일에 출원된 미국 가특허출원 제60/626,902호를 우선권 주장하며, 본 출원에 전체내용이 참조로 병합되어 있다.

<3> 발명의 분야

<4> 본 발명에서는 바이러스 캡시드 형성의 억제제로서 작용하는 것으로 여겨지는 치환된 아릴 아미노메틸 티아졸 우레아 및 그것의 유사체가 제공된다. 이들 화합물 중 어떤 것들은 HIV-1을 포함한 HIV 캡시드 형성의 고도로 활성적인 억제제로서 작용한다. 그러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물과 캡슐화된 바이러스, 특히 HIV로 감염된 환자를 치료하는 방법, 및 바이러스 질병, 예컨대 AIDS,의 사망률을 감소시키는 방법이 또한 본원에서 제공된다.

배경기술

<5> 레트로바이러스는 단백질 캡시드 안에 둘러싸인 단일 가닥의 RNA 입자를 함유하는 바이러스이다. 레트로바이러스 과(family)는 세 그룹: 휴먼 포미 바이러스(foamy virus)와 같은 스푸마바이러스(spumavirus); 렌티바이러스, 예컨대 사람 면역결핍 바이러스 타입 1 및 2, 및 양의 비스나 바이러스; 및 온코바이러스로 이루어진다.

<6> 레트로바이러스 입자는 두 개의 동일한 RNA 분자로 구성된다. 각각의 게놈은 포지티브 센스이고, 단일 가닥의

RNA 분자이며, 5' 단부에서 캡핑되어 있고, 3' 꼬리에서 폴리아데닐화되어 있다. 원형 C-타입 은코바이러스 RNA 게놈은 바이러스 유전자의 발현에 필수적인 신호를 함유하는 영역들에 의해 구분되는 gag, pol 및 env로 불리는 세 개의 오픈 리딩 프레임(open reading frame)을 함유한다. gag 영역은 바이러스 캡시드의 구조 단백질을 코드화한다. pol 영역은 바이러스 프로테아제뿐만 아니라 게놈 프로세싱에 대한 단백질, 이를테면 역 전사효소, 리보뉴클레아제 H 및 엔도뉴클레아제 효소 활성을 포함하여, 코드화한다. env 영역은 바이러스 외피의 당단백질을 구체화한다. 이들 세 개의 오픈 리딩 프레임 외에 렌티바이러스와 스푸마바이러스의 더 복잡한 게놈은 게놈 발현의 제어에 포함된 조절 단백질을 코드화하는 추가의 오픈 리딩 프레임을 운반한다.

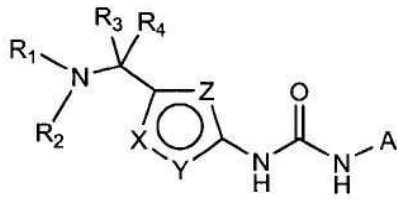
- <7> AIDS는 렌티바이러스 과에 속하는 비-형질전환 사람 레트로바이러스인 HIV에 의해 유발되는 레트로바이러스성 질병이다. 유전학적으로는 다르지만 HIV의 관련된 형태인 두 가지, 소위 HIV-1과 HIV-2가 AIDS에 걸린 환자로부터 분리되었다. HIV-1은 미국, 유럽, 및 중앙 아프리카에서 AIDS와 관련된 가장 흔한 유형인 반면, HIV-2는 주로 서아프리카에서 유사한 질병을 유발한다.
- <8> 대부분의 레트로바이러스와 같이 HIV-1 비리온은 구형이고 전자-조밀한 원추형의 코어가 숙주 세포막으로부터 유도된 지질 외피에 의해 둘러싸여 있다. 바이러스 코어는 (1) 주요 캡시드 단백질 p24 (CA), (2) 뉴클레오캡시드 단백질 p7/p9, (3) 게놈 RNA의 두 개의 복사물, 및 (4) 세 개의 바이러스 효소 (프로테아제 (PR), 역 전사효소 (RT), 및 인테그라제(integrase))를 함유한다. p17로 불리며 비리온 외피 바로 밑에 있는 매트릭스 단백질은 바이러스 코어를 둘러싸고 있다. 바이러스 외피에 대한 연구는 세포의 HIV 감염에 중요한 두 개의 바이러스 당 단백질, gp120과 gp41에 관한 것이다.
- <9> 다른 레트로바이러스를 살펴보면, HIV 프로바이러스 게놈은 다양한 바이러스 단백질을 코드화하는 gag, pol 및 env 유전자를 함유한다. gag와 pol 유전자의 생성물은 초기에 큰 전구 단백질로 번역되고, 그것은 성숙한 단백질을 생성하도록 바이러스 프로테아제에 의해 절단되어야 한다.
- <10> CA는 초기에 55kDa Gag 전구체 폴리단백질 내에서 도메인으로서 합성된다. 대략 4,000개의 Gag 복사물이 혈장 막에서 조립(assembly)되어 나타나기 시작하여 미성숙 바이러스 입자를 형성한다. 그 나타남에 이어서 CA는 Gag의 단백질 가수분해성 절단에 의해 유리되고, 그것은 캡시드 입자의 조립을 촉진하는 형태의 변화를 야기한다. 감염성에 필수적인 바이러스 게놈과 효소의 두 개의 복사물은 성숙한 비리온의 중심에 있는 원추형의 캡시드에서 단백질막으로 둘러싸여진다. Gag의 CA 도메인은 또한 프롤릴 이소메라제인 숙주 단백질, CypA와 HIV-1 감염성에 필수적인 샤프론 단백질의 약 200개의 복사물을 패키징하는데 기여한다. 비록 CypA의 정확한 기능에 대해서는 알려져 있지 않지만, 단백질은 감염 동안에 캡시드 핵의 해체를 촉진하는 것으로 추정된다.
- <11> 최근의 여러 연구 결과는 적절한 캡시드 조립이 바이러스 감염성에 중요함을 밝혔다. 조립을 억제하는 CA의 돌연변이는 치명적이며 캡시드 안정성을 변경하고 복제를 심각하게 감퇴시키는 돌연변이는 CA를 매력적인 잠재적 항바이러스 표적으로 만들어준다. 비록 캡시드 껍질의 해체를 억제함으로써 피코르나바이러스의 캡시드 단백질에 결합하고 감염성을 억제하는 항바이러스제가 개발되긴 했지만, HIV 캡시드 조립 또는 해체의 억제제는 약물로서 개발되지 않았다.
- <12> 현재 HIV 감염을 치료하기 위하여 활용가능한 약물은 바이러스 게놈에 의해 코드화된 15개의 단백질 중의 2개인 역 전사효소 (RT)와 HIV-1 프로테아제 (PR) 효소를 표적으로 한다. 이들 약물은 불완전한 바이러스 억제 조건하에서 선택된 내성 스트레인의 신속한 출현 때문에 독립적으로 투여될 때에는 효과가 적다. 바이러스 부하의 지속적인 감소는 RT와 PR 억제제가 적절한 조합으로 사용될 때 이루어질 수 있다 (고도로 효과적인 항-레트로바이러스 치료법, HAART). 그러나 빈약한 순응도, 내성, 및 다른 약물 또는 식이요법과의 상호작용으로 인한 부적절한 억제는 많은 환자에 대하여 HAART 치료법의 유효성을 제한하고 약물-내성 스트레인의 확산을 유도할 수 있는 중요한 문제이다.
- <13> AIDS는 기회 감염, 이차 종양 및 신경학적 징후들을 유발하는 심각한 면역억제를 특징으로 한다. HAART 치료법의 활용가능성에도 불구하고, AIDS와 관련된 사망률 및 이병률은 여전히 상당하고 현재 치료법으로는 해결할 수 없는 상태로 남아있다. 따라서 AIDS의 불리한 사건을 감소 또는 개선하고 임상적 결과를 개선할 수 있는, 이를테면 예견대 사망률을 감소시키고 질병에 걸린 사람들의 삶의 질을 개선할 수 있는 새로운 치료 화합물 및 방법들이 필요하다.

발명의 상세한 설명

- <16> 본원에서는 HIV 바이러스, 이를테면 HIV-1 바이러스,를 포함한 레트로바이러스에 의해 형성되는 캡시드와 같은 바이러스 캡시드 형성의 억제제가 제공된다. 본원에 제공되는 어떤 억제제들은 HIV-1 바이러스에서 나선 1의 C-

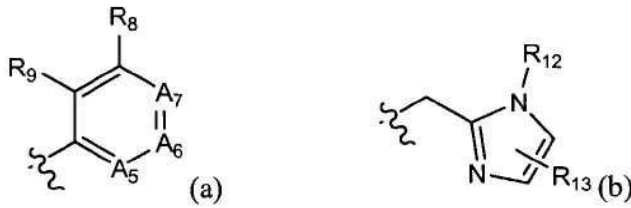
말단, 나선 2와 4의 N-말단, 나선 3의 C-말단, 및 나선 7의 C-말단을 포함하는 바이러스 캡시드 단백질의 정점의 갈라진 틈에 결합한다. 본원에 제공된 바이러스 캡시드 형성의 억제제는 일반적으로 하기식 I의 치환된 아릴아미노메틸 티아졸 우레아 및 그것의 유사체와 그것들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

<17> 그러므로 본 발명에는 첫 번째 측면으로 하기식 I의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:



<18>

<19> 상기 식에서 A는 다음 식 (a) 또는 (b)의 기이다:



<20>

<21>

식 I

<22> 상기 식에서, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N, NR, S, O, 또는 CR'이고, 이때 X, Y, 및 Z중 최소한 하나는 N, NR, S, 또는 O이다.

<23> R은 수소, C₁-C₄알킬, 또는 C₂-C₄알케닐이다.

<24> 각각의 R'은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₂-C₄알카노일, C₂-C₄알콕시카르보닐, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이다.

<25> X가 NR 또는 CR'일 때, X는 R₂와 함께 부분적으로 불포화되거나 방향족인 5 내지 7-원 헤테로고리를 형성할 수 있고, 그것은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 옥소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된다.

<26> R₁은 수소이거나, 또는 R₁은 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알케닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된다.

<27> R₂는 수소이거나, 또는 R₂는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알케닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된다.

<28> 또는 R₁과 R₂는 함께 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 또는 방향족인 단일고리 또는 이중 고리형 헤테로고리를 형성하는데, 그것은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된다.

<29> 또는 R₂는 X와 결합될 수도 있다.

- <30> R₃과 R₄는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이다.
- <31> A₅는 N 또는 CR₅이며; A₆은 N 또는 CR₆이고; A₇은 N 또는 CR₇이며; A₅, A₆, 및 A₇중 하나 이상은 질소가 아니다.
- <32> R₅는 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 직쇄 C₁-C₄알킬, 직쇄 C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이다.
- <33> 또는 R₅는 R₆과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- <34> R₆과 R₇은 독립적으로
- <35> (i) 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 또는 니트로이거나; 또는
- <36> (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알카노일, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, (페닐)C₀-C₂알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이거나; 이때 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; 또는
- <37> (iii) N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 기이다.
- <38> 또는 R₅는 R₆과 결합한다.
- <39> 또는 R₆과 R₇은 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- <40> R₈과 R₉는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 직쇄 C₁-C₄알킬, 직쇄 C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이다.
- <41> R₁₂는 수소, C₁-C₆알킬, 또는 (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬이다.
- <42> R₁₃은 독립적으로 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 0 내지 2개의 치환기이다.
- <43> 식 I의 화합물 또는 염을 포함하여 최소한 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 결합되는 약제학적 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 약제학적 조성물은 주사액, 에어로졸, 크림, 경구용 액체, 정제, 겔, 환, 캡슐, 시럽, 또는 경피용 패치로서, 또는 다른 약제학적으로 효력이 있는 형태로 제형될 수 있다.
- <44> 본원에는 세포에서 바이러스 캡시드 형성을 억제하는 방법이 제공되는데, 그 방법은 바이러스로 감염된 세포를 시험관내에서 바이러스 캡시드 형성을 검출가능하게 억제하기에 충분한 양의 식 I의 화합물 또는 염과 접촉시키고, 그로써 세포에서의 바이러스 캡시드 형성이 억제되는 것으로 이루어진다. 바이러스는 캡시드 단백질을 가지는 모든 바이러스일 수 있지만, 어떤 구체예에서는 HIV-1 바이러스와 같은 HIV 바이러스를 포함하는 바이러스과인 레트로바이러스이다. 또한 본원에는 캡시드 단백질을 가지는 바이러스로 감염된 세포를, 캡시드 단백질 정점의 갈라진 틈에 검출가능하게 결합하기에 충분한 양의 식 I의 화합물 또는 염과 접촉시키고, 그로써 바이러스 캡시드 형성을 억제하는 것으로 이루어지는, 바이러스 캡시드 형성을 억제하는 방법이 제공된다. 본원에 제공되는 어떤 구체예에서는 캡시드 단백질을 가지는 바이러스로 감염된 세포가 사람에게 존재한다.
- <45> 캡시드 단백질을 가지는 바이러스로 감염된 동물을 치료하는 방법이 본원에 제공되는데, 그 방법은 치료적으로

유효한 양의 식 I의 화합물 또는 염을 동물에게 투여하는 것으로 이루어진다. 어떤 구체예에서 캡시드 단백질을 가지는 바이러스는 HIV 바이러스, 예컨대 HIV-1 바이러스,이다. 또한 본원에는 치료적으로 유효한 양의 식 I의 화합물을 HIV-1 감염/AIDS에 걸린 사람에게 투여하는 것으로 이루어지는 HIV-1 감염 또는 AIDS의 사망률을 감소시키는 방법이 제공된다. 본원에 제공된 어떤 구체예에서는 식 I의 화합물 또는 염은 바이러스 캡시드 단백질의 정점의 갈라진 틈에 결합한다.

<46> 상기에서 지적한 바와 같이 본 발명은 식 I의 치환된 아릴 아미노메틸 티아졸 우레아 및 그것의 유사체를 제공한다. 그러한 화합물은 시험관내에서나 생체내에서 바이러스 캡시드를 가지는 바이러스, 예컨대 레트로바이러스, 이를테면 HIV 바이러스, 특히 HIV-1 바이러스를 포함하는 바이러스의 바이러스 캡시드 형성을 억제하기 위해 사용될 수 있고, 아래에서 더욱 상세하게 논의되는 바와 같은 추가의 용도를 가진다.

<47> 용어

<48> 화합물은 일반적으로 표준 명명법을 사용하여 본원에서 설명된다. 비대칭 중심을 가지는 화합물의 경우, (다른 언급이 없는 한) 모든 광학 이성질체와 그것들의 혼합물이 포함되는 것으로 인지되어야 한다. 또한 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 화합물들은 Z- 및 E-형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 모든 이성질체는 특별한 다른 언급이 없는 한 포함될 것이다. 화합물이 다양한 토토머 형태로 존재하는 경우, 인용된 화합물은 어느 한 특정 토토머에만 한정되는 것이 아니라 모든 토토머 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 화합물에 대한 설명은 화합물에서 발생하는 원자들의 모든 가능한 동위원소를 가지는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만 질량값이 다른 원자들이다. 일반적인 실례로서, 제한 없이, 수소의 동위원소로는 중수소와 삼중수소가 있으며, 탄소의 동위원소로는 ^{11}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 가 있다. 특정 화합물들은 변수 (예컨대 R_1 , R_2 , R_3)를 포함하는 일반식을 사용하여 본원에서 설명된다. 다른 언급이 없는 한, 그러한 식 내의 각각의 변수는 어떠한 다른 변수와 무관하게 규정되고, 식에서 한 번 이상 거론되는 어떠한 변수는 각각의 경우에 무관하게 규정된다. 일반적으로 변수 (예컨대 R_1 , R_2 , R_3)는 안정한 화합물을 초래하는 본원에서 설명되는 모든 정의를 가진다.

<49> 본원에서 사용되는 용어 "치환된 아릴 아미노메틸 티아졸 우레아 및 그것의 유사체"는 식 I을 만족하는 모든 화합물, 이를테면 어떠한 경상이성질체, 라세미 혼합물, 및 입체이성질체와 그러한 화합물들의 모든 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

<50> 본원에서 인용되는 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"은 일반적으로 과잉 독성, 염증, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증을 일으키지 않으면서 사람 또는 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적당한 것으로 당업계에서 간주되는 산 또는 염기 염이다. 그러한 염은 염기성 잔기, 예컨대 아민,의 무기 및 유기산 염과 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염을 포함한다. 구체적인 약제학적 염으로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 염산, 인산, 브롬화수소산, 말산, 글리콜산, 푸마르산, 황산, 술폰산, 술파닐산, 포름산, 툴루엔술폰산, 메탄술폰산, 벤젠 술폰산, 에탄 디술폰산, 2-히드록시에틸술폰산, 질산, 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 스테아르산, 살리실산, 글루탐산, 아스코르브산, 팜산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 프로피온산, 히드록시말산, 요오드화수소산, 페닐아세트산, 알칸산 예컨대 아세트산, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (n 은 0 내지 4이다)등과 같은 산의 염을 포함한다. 유사하게, 약제학적으로 허용되는 양이온으로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄이 있다. 당업자들은 또한 본원에 제공되는 화합물에 대한 약제학적으로 허용되는 염이 문헌에 기재되어 있는 것들 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985))을 포함한다는 것을 인지할 것이다. 일반적으로 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 염은 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모(parent) 화합물로부터 모든 종래의 화학적 방법에 의하여 합성될 수 있다. 간단하게 설명하면, 그러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 그것들의 혼합물 중에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 유기 용매는 일반적으로 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴을 사용하는 것이 바람직하다.

<51> 식 I의 각 화합물은 반드시 그럴 필요는 없지만 수화물, 용매 화합물 또는 비-공유 복합체로서 제형될 수 있다는 것이 분명하다. 또한 다양한 결정 형태 및 다형체가 본 발명의 범주 내에 있다. 또한 본 발명에는 식 I의 화합물의 선구 약물이 제공된다. "선구 약물"은 본원에 제공된 화합물의 구조적 필요조건을 충분히 만족하지는 않지만, 환자에게 투여된 후, 생체 내에서 변형되어 식 I, 또는 본원에 제공된 다른 식의 화합물을 생성할 수 있는 화합물이다. 예를 들어 선구 약물은 본원에 제공되는 바와 같은 화합물의 아실화된 유도체일 수 있다. 선구 약물은 히드록시, 아민 또는 술포히드릴기가 환자에게 투여될 때 각각 유리 히드록시, 아미노, 또는 술포히드릴

기를 형성하도록 절단되는 어떠한 기에 결합하는 그러한 화합물들을 포함한다. 선구 약물의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 본원에 제공된 화합물 내에 포함되는 알코올 및 아민 기능기의 아세테이트, 포름산염 및 벤조산염 유도체가 있다. 본원에 제공되는 화합물들의 선구 약물은 화합물에 존재하는 기능기를, 변형이 모 화합물로 절단되는 방식으로 변형시킴으로써 제조될 수 있다.

- <52> 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소를 말한다. 예를 들어 C₁-C₆알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 그룹 (C₁-C₆알킬)과 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 그룹 (C₁-C₄알킬), 및 1 내지 2개의 탄소 원자를 가지는 그룹 (C₁-C₂알킬), 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함한다. "C₀-C_n알킬"은 단일 공유 결합을 나타내거나 (C₀) 또는 1 내지 약 n개의 탄소 원자를 가지는 알킬기이다. 예를 들어 "C₀-C₆알킬"은 단일 공유 결합이거나 C₁-C₆알킬기이다. 알킬기는 어떠한 화학적으로 적당한 부분을 통하여 관심의 분자 내에 있는 원자와 결합할 수 있다.
- <53> 마찬가지로 "알케닐"은 최소한 하나의 불포화 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 말한다. 알케닐기로는 C₂-C₆알케닐, C₂-C₄알케닐기가 있고, 그것들은 각각 2 내지 6, 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지며, 예를 들면 에테닐, 알릴, 또는 이소프로페닐이다.
- <54> "알킬닐"은 하나 또는 그 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 가지고, 그중 최소한 하나는 삼중 결합인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 알킬닐기로는 C₂-C₆알킬닐, C₂-C₄알킬닐기가 있고, 그것들은 각각 2 내지 6, 2 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 알케닐 및 알킬닐기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.
- <55> 본원에서 사용되는 "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된 상기에서 설명된 것과 같은 알킬기를 의미한다. 알콕시기는 C₁-C₆알콕시, 및 C₁-C₄알콕시기를 포함하며, 그것들은 각각 1 내지 6, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 알콕시기의 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펀톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 및 3-메틸펜톡시가 있다.
- <56> 본원에서 사용되는 용어 "알콕시카르보닐"은 케토 (-C(=O)-) 가교를 통해 부착된, 표시된 수의 탄소 원자를 가지는 상기에서 정의된 것과 같은 알콕시기를 나타낸다. 알콕시카르보닐기의 알콕시 부분은 표시된 수의 탄소 원자를 가지며, 케토 가교의 탄소는 이 수에 포함되지 않는다. 예를 들어 C₃알콕시카르보닐은 식 CH₃(CH₂)₂-O-(C=O)- 또는 (CH₃)₂(CH)-O-(C=O)-의 기를 나타낸다.
- <57> "알카노일"은 케토 (-C(=O)-) 가교를 통해 부착된, 상기에서 정의된 것과 같은 알킬기를 나타낸다. 알카노일기는 표시된 수의 탄소 원자를 가지며, 이때 케토기의 탄소는 표시된 수의 탄소 원자 수에 포함된다. 예를 들어 C₂알카노일기는 식 CH₃(C=O)-의 아세틸기이다.
- <58> "알킬아미노"는 일반식 -NH(알킬) 또는 -N(알킬)(알킬)을 가지는 2차 또는 3차 아민을 말하며, 식에서 각 알킬은 동일하거나 상이할 수 있다. 그러한 기로는 예를 들면 모노- 및/또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노기가 있는데, 이때 각 알킬은 직쇄, 분지쇄 또는 고리형이고 동일하거나 상이할 수 있으며, 표시된 수의 탄소 원자, 예를 들면 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다.
- <59> "시클로알킬"기는 고리 구성원으로서 탄소 원자를 함유하는 완전히 포화된 고리형 기이다. 시클로알킬기는 포화된 단일 고리를 가지는 3- 내지 7-원 시클로알킬기를 포함하는데, 예를 들면 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실이다. "(시클로알킬)_{C₀-C_n}알킬"은 단일 공유 결합 또는 C₁-C_n알킬기 예컨대 C₁-C₄알킬기,를 통하여 결합된 시클로알킬기이다.
- <60> 용어 "할로젠"은 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드를 말한다.
- <61> "할로알킬"은 하나 또는 그 이상의 할로젠 원자로 치환된 분지되었거나 직쇄의 알킬기이다 (예컨대 "C₁-C₂할로알킬"기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다). 할로알킬의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 모노-, 디-, 또는 트리-플루오로메틸; 모노-, 디-, 또는 트리-클로로메틸; 모노-, 디-, 트리-, 테트라-, 또는 펜타-플루오로에틸; 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-클로로에틸; 및 1,2,2,2-테트라플루오로-1-트리플루오로메

틸-에틸이 있다. 전형적인 할로알킬기는 트리플루오로메틸과 디플루오로메틸이다.

- <62> "할로알콕시"는 산소 가교를 통하여 부착된 상기에서 규정된 바와 같은 할로알킬기를 나타낸다. "C₁-C₂할로알콕시"기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 가진다.
- <63> 두 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대쉬 ("-")는 치환기를 위한 부착 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어 -CONH₂는 탄소 원자를 통해 부착된다.
- <64> 본원에서 사용되는 "헤테로원자"는 산소, 황, 또는 질소이다.
- <65> "단일고리형 또는 이중고리형 헤테로고리 기"는 1 내지 2개의 융합된, 펜던트, 또는 스피로 고리를 가지며, 그것들 중 최소한 하나는 헤테로고리기이다 (즉 하나 또는 그 이상의 고리 원자는 헤테로원자이고, 그 나머지 고리 원자들은 탄소이다). 전형적으로 헤테로고리형 고리는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 포함한다; 어떤 구체예에서는 각 헤테로고리형 고리는 고리마다 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 각 헤테로고리형 고리는 일반적으로 3 내지 8개의 고리 구성원을 함유하고 (4 또는 5 내지 7개의 고리 구성원을 가지는 고리가 어떤 구체예에서 언급된다) 이중고리형 헤테로고리는 일반적으로 두 개의 융합된, 펜던트 또는 스피로 고리를 포함하고, 전형적으로 총 약 9 내지 약 14개의 고리 구성원을 함유한다. 어떤 헤테로고리는 고리 구성원으로서 황 원자를 포함하고; 어떤 구체예에서는 황 원자가 SO 또는 SO₂로 산화된다. 다른 언급이 없는 한, 헤테로고리는 헤테로시클로알킬기 (즉 각 고리가 포화됨), 부분적으로 불포화된 기, 또는 헤테로아릴기 (즉 기 내의 최소한 하나의 고리가 방향족이다)일 수 있다. 헤테로고리 기는 일반적으로 안정한 화합물이 유발되지만 한다면 어떠한 고리 또는 치환된 원자를 통하여서도 결합될 수 있다. N-결합된 헤테로고리 기는 질소 원자 성분을 통하여 결합된다. 어떤 헤테로고리기는 임의로 치환된 4- 내지 7-원 또는 5- 내지 7-원 기이다. 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬기는 예를 들면 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 아제파닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 및 1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일을 포함한다. 그러한 기는 표시된 바와 같이 치환될 수 있다. 대표적인 방향족 헤테로고리는 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 이미다졸릴, 및 티아졸릴이다.
- <66> 어떤 구체예에서 바람직한 헤테로고리는 5 내지 7개의 고리 구성원을 가지며 그 중 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 나머지 고리 구성원은 탄소인 하나의 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족 헤테로고리기를 가지는 5- 내지 7-원 헤테로고리이다.
- <67> 어떤 구체예에서 헤테로고리 기는 표시된 링커 기를 통하여 부착될 수 있다. 예를 들어 (헤테로시클로알킬)알킬 치환기는 본원에서 설명되는 어떤 구체예에 존재한다. 각 경우에 헤테로고리형 기는 상기에서 규정된 바와 같고, 상기에서 규정된 바와 같은 표시된 링커기에 공유 결합한다.
- <68> 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개, 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 나머지 고리 원자는 탄소인 5- 내지 7-원 단일고리형 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개, 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 나머지 고리 원자는 탄소인 최소한 하나의 5- 내지 7-원 방향족 고리를 함유하는 이중고리형 또는 삼중고리형 시스템을 나타낸다. 헤테로아릴기의 S와 O의 총 수가 1을 초과할 때에는 이들 헤테로원자는 상호 인접하지 않는다. 헤테로아릴기의 S와 O의 총 수는 2를 넘지 않는 것이 바람직하다. 방향족 헤테로아릴기의 S와 O의 총 수는 1을 넘지 않는 것이 특히 바람직하다. 헤테로아릴기의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 옥사졸릴, 피라닐, 피라지닐, 피라졸로피리미디닐, 피라졸릴, 피리디지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티에닐피라졸릴, 티오펜닐, 트리아졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티오펜닐, 벤조옥사디아졸릴, 디히드로벤조디옥시닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 및 이소옥사졸릴이 있다.
- <69> "헤테로시클로알킬"기는 전체가 포화된, 상기에서 규정된 것과 같은 헤테로고리이다. 어떤 구체예에서 바람직한 헤테로시클로알킬기는 하나 또는 2개의 고리 구성원은 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되고, 그 나머지는 탄소인 5 내지 7개의 고리 구성원을 가지는 단일 포화 고리를 가지는 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬기이다. "(헤테로시클로알킬)_{C₀}-C_n알킬"은 단일 공유 결합 또는 C₁-C_n알킬기, 예컨대 C₁-C₄알킬기를 통하여 결합된 헤테로시클로알킬기이다.
- <70> 본원에서 사용되는 "치환기"는 관심 분자 내에 있는 원자에 공유결합하는 분자 부분을 말한다. 예를 들어 고리 치환기는 할로겐, 알킬기, 할로알킬기 또는 본원에서 논의된 고리 구성원인 원자 (바람직하게는 탄소 또는 질소 원자)에 공유 결합되는 다른 기와 같은 부분일 수 있다. 치환기 또는 방향족 기는 일반적으로 고리 탄소 원자에 공유 결합할 수 있다. 용어 "치환"은 분자 구조의 수소 원자가 치환기로 대체되어서, 표시된 원자의 원자가를

초과하지 않고, 화학적으로 안정한 화합물 (즉 생물학적 활성에 대하여 분리, 특성확인 및 시험할 수 있는 화합물)이 치환의 결과 생성되도록 하는 것을 말한다.

<71> 용어 "유효량"은 사람 또는 사람 아닌 환자에게 투여되었을 때 증상의 완화와 같은 치료적 유익을 나타내기엔 효과적인 양, 예컨대 바이러스 감염의 증상을 감소시키기에 효과적인 양, 바람직하게는 HBV 또는 HIV 감염의 증상을 감소시키기에 충분한 양을 의미한다. 어떤 경우에 바이러스성 감염에 걸린 환자는 감염된 증상을 나타내지 않을 수도 있다. 그러므로 화합물의 치료적으로 유효한 양은 또한 질병의 어떠한 징후에 대하여 포지티브 효과를 제공하기에 충분한 양, 예를 들면 환자의 혈액, 혈청, 또는 조직에서 검출가능한 바이러스 또는 바이러스 항체 수준을 상당히 증가하는 것을 방지하거나 또는 상당히 감소시키기에 충분한 양이다. 검출가능한 바이러스 또는 바이러스 항체의 수준의 상당한 증가 또는 감소는 스튜던트 T 시험과 같은 통계학적 유의성을 가진 표준 매개변수 시험에서 $p < 0.05$ 와 같은 통계학적으로 유의할만한 모든 검출가능한 변화이다.

<72> "환자"는 의학적 치료를 필요로 하는 어떠한 사람 또는 사람 아닌 동물이다. 의학적 치료는 기존 상태, 예컨대 질병 또는 장애의 치료, 또는 예방적 또는 방지 치료를 포함한다. 어떤 구체예에서 환자는 사람 환자이다.

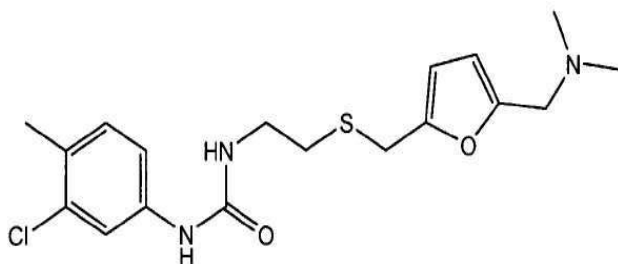
<73> HIV-1 캡시드 형성의 억제제

<74> 성숙한 HIV-1의 CA는 캡시드 코어 입자의 형성에 필수적인 공지된 N-말단 β -헤어핀을 함유한다. 이 헤어핀의 잔기는 고도로 보존되며, 스푸마바이러스를 제외한 모든 다른 레트로바이러스들은 유사한 N-말단 β -헤어핀을 함유한다. β -헤어핀에 대한 돌연변이생성 연구 결과는 그것이 HIV-1 캡시드 코어 입자에 필수적이며, 아마도 직접 분자내 CA-CA 상호작용에 참여함으로써 작용하는 것으로 나타났다. 그러므로 처음에 β -헤어핀은 디자인된 캡시드 형성 억제제에 대한 표적으로서 선택되었다.

<75> NMR 연구는 CA의 N-말단 도메인의 추가의 결합 부위 (정점의 갈라진 틈)를 밝혀내었다. 이 정점의 갈라진 틈은 나선 1의 C-말단, 나선 2와 4의 N-말단, 나선 3의 C-말단, 및 나선 7의 C-말단을 포함한다. 어떠한 특정 이론에 구속됨이 없이, 식 I의 화합물 및 염의 항-바이러스 특성은 이들 화합물과 CA의 N-말단 도메인의 정점의 갈라진 틈과의 상호작용으로 인한 것으로 여겨진다. β -헤어핀 포켓과는 달리 정점의 갈라진 틈은 CA의 N-말단 도메인의 성숙하거나 미성숙한 형태에 모두 존재한다. 이 정점의 갈라진 틈에 결합하는 화합물은 캡시드 조립을 억제하며 항바이러스 특성을 갖는다. 정점의 갈라진 틈에 억제제가 결합함으로써 대부분 상당히 동요되는 골격 아미드 신호를 가지는 CA의 잔기들은 HIV 서열 일람표에 있는 93개의 계놈 서열 중에서 엄격하게 보존되거나 (Glu 35, Val 36, Val 59, Gly 60, His 62, Gln 63, Ala 65, Tyr 145) 또는 희귀하게 드물고 보수적으로 치환된다 (괄호 안은 발생 횟수임: E29D (2) K30R (1), A31G (16), A31N (1), F32L (1), SeeN (13), G61E (1), M144T (1)). 대부분의 보존된 잔기들은 N-말단 도메인의 표면에 노출되는데, 그것은 가능한 거대분자 상호작용 기능을 시사한다. N-말단 도메인의 정점의 갈라진 틈의 잔기들은 시험관내 캡시드 형성 시에 분자간의 계면에 관여한다. 억제제 화합물은 적절한 캡시드 조립에 필요한 이 분자간의 CA-CA 상호작용을 억제함으로써 기계적으로 기능을 할 수 있다.

<76> 잔기 Trp 23과 Val 59는 그것들이 CA 단량체의 나선 1, 2 및 3 사이에 묻혀있다는 사실에도 불구하고 억제제 리간드 결합 시 상당한 화학적 쉬프트 변화를 나타낸다. 그러므로 조립 억제제는 캡시드 단백질의 국부적 구조를 변경시키고 그로써 CA-CA 상호작용을 경합적으로 억제하거나 구조적으로 왜곡된 캡시드 껍질의 형성을 촉진할 수 있는 것으로 여겨진다.

<77> 캡시드 조립의 억제는 CA에 대해 예외적으로 높은 친화력을 가지는 리간드를 필요로 하지 않는다. 그것은 적절한 친화력을 가지는 리간드, 예컨대 다음 식의 N-(3-클로로-4-메틸페닐)-N'-[2-[[[5-[(디메틸아미노)-메틸]-2-퓨릴]-메틸]-술폰닐]에틸]우레아 (CAP-1):



CAP-1

<79> 과의 결합을 선호하는, 조립된 비리온의 국부적으로 고농도 (14mM)의 Gag 분자로 인한 것 같다.

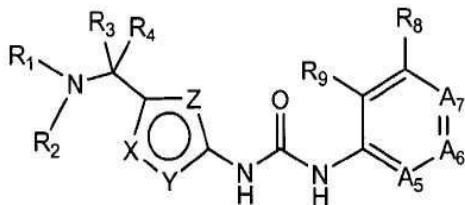
<80> 그러므로 나타나기 시작한 바이러스 및 세포에서의 시토줄성 약물 농도는 동일하다고 가정하면 (100 μM), CA에 결합된 바이러스 CAP-1 분자의 백분율은 94 μM의 결합된 CAP-1 ([CA:CAP-1])의 농도에 대한 값을 제공하는 표준 질량 작용 계산에 의해 평가될 수 있다. 이것은 미성숙한 비리온의 CAP-1 분자의 94% (100 μM 용량)가 Gag에 결합하여야 하며, 비리온당 Gag의 대략 25 분자 정도로 적은 수에 대한 결합으로도 바이러스가 성숙하게 되는 동안 코어 조립을 억제하기에 충분하다는 것을 나타낸다.

<81> CA와 억제제 CAP-1 사이의 주지할만한 상호작용은 Tyr 145의 방향족 고리와 CAP-1의 퓨란의 상호작용; CAP-1의 방향족 고리의 염소와 Ile 37의 소수성 측쇄와의 상호작용; Ser 146의 황과 히드록실기의 상호작용; 및 Ser 33의 히드록실 측쇄와 CAP 1의 퓨란의 5-위치에 있는 디메틸아미노메틸 치환기의 질소 사이의 상호작용을 포함한다. 본 발명에서 설명되는 것들을 포함하는 다른 우레아도 캡시드 단백질과 기능적으로 매우 유사한 상호작용을 나타낼 수 있다.

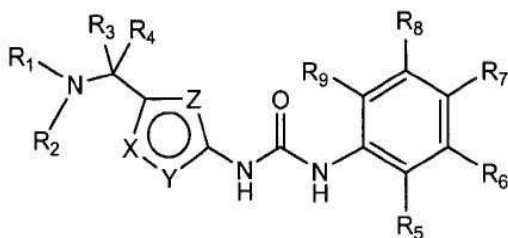
<82> 리간드 CAP-1 및 그것의 구조적 동족체의 존재하에 캡시드 단백질의 다차원적인 NMR 스펙트럼에 대한 조사로부터 얻어진 데이터는 리간드에 대한 잠재적으로 높은 친화력 결합 부위의 존재를 증명한다. 독특하고 선택적인 상호작용의 다중성이 예상외로 발견되었는데, 그것은 그러한 부위의 존재를 증명할 뿐만 아니라 부위에 대해 매우 높은 친화력을 가지는 리간드가 어떻게 디자인될 수 있는지를 시사한다.

<83> CAP-1 리간드에 존재하는 여러 구조적 특징은 고친화력 부위에서의 리간드 결합과 관련이 있는 것으로 가정되었다. 상대적으로 큰 치환기를 함유하는 분자의 한 측면에 있는 치환된 페닐 또는 다른 아릴기가 바람직하다. CAP-1에서 염소 원자가 이 목적을 위해 작용한다. 그러나 모델 피팅과 조합된 실험 데이터는 Br- 또는 심지어 I-원자가 결합의 친화력을 증가시킬 것임을 시사한다. CAP-1의 황 원자의 상대적 위치 또한 중요하다. 황의 상이한 산화 상태를 이용하는 것이 본 발명의 시스템의 활성화에 이바지하지는 않을 것이다. 술폰 또는 술폰아미드의 경우도 마찬가지이다.

<84> 상기에서 설명된 식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염 외에, 아래에서 반복하여 설명되는 동일한 일반식을 가지는 화합물 및 염과, 하나 또는 둘 이상의 다음 조건이 만족되는 식 I-A 및 식 I-B의 화합물 및 염이 또한 본원에 제공된다:

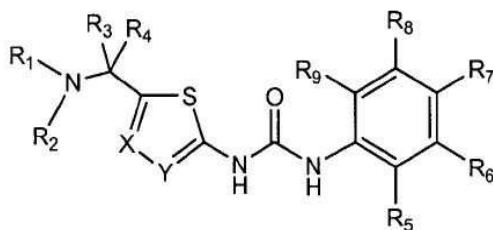


식 I-A



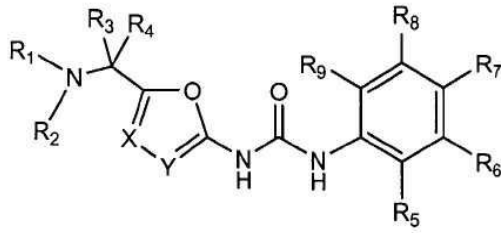
식 I-B

<87> i. Z가 S인 화합물, 예컨대 다음 식 II의 화합물 및 염:



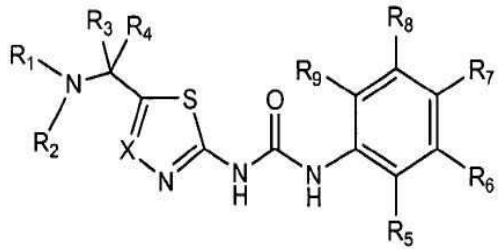
식 II

<89> ii. Z가 O인 화합물, 예컨대 다음 식 III의 화합물 및 염:

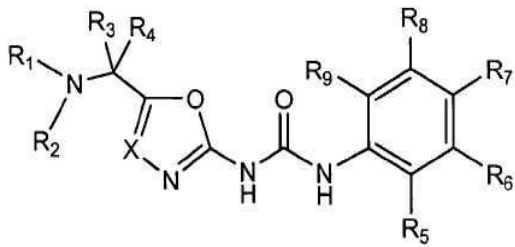


<90> 식 III

<91> iii. Y가 N인 화합물, 예컨대 다음 식 IV 및 V의 화합물 및 염:

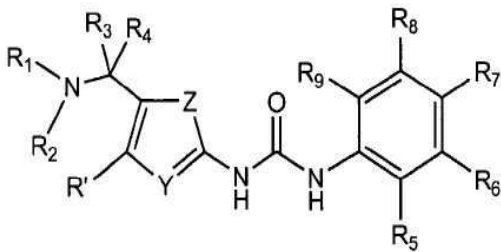


<92> 식 IV

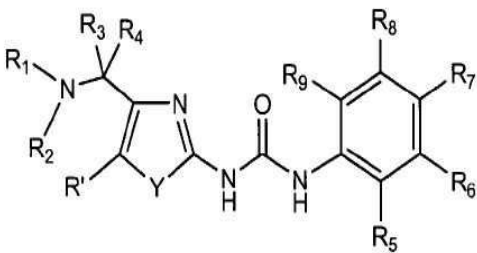


<93> 식 V

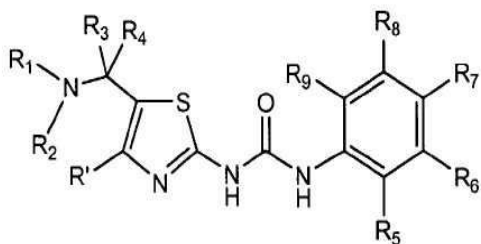
<94> iv. X가 CR'인 화합물, 예컨대 다음 식 VI-IX의 화합물 및 염:



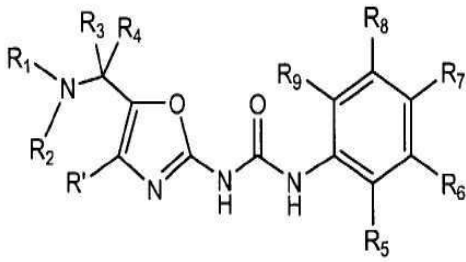
<95> 식 VI



<96> 식 VII



<97> 식 VIII

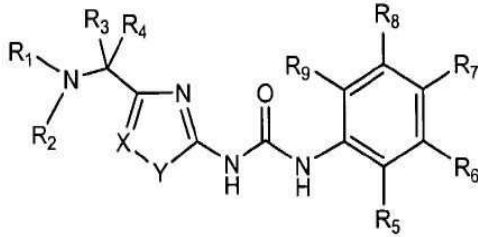


식 IX

<98>

<99>

v. Z가 N인 화합물, 예컨대 다음 식 X의 화합물 및 염:

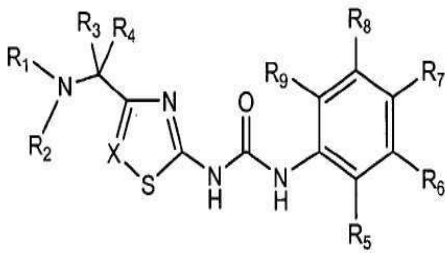


식 X

<100>

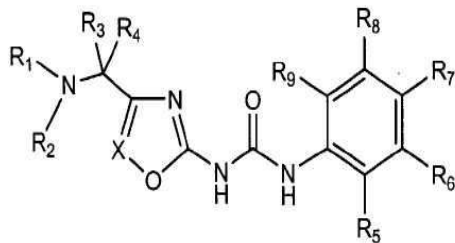
<101>

vi. Y가 S 또는 O인 화합물, 예컨대 다음 식 XI 및 XII의 화합물 및 염:



식 XI

<102>

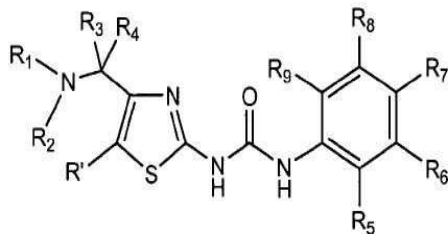


식 XII

<103>

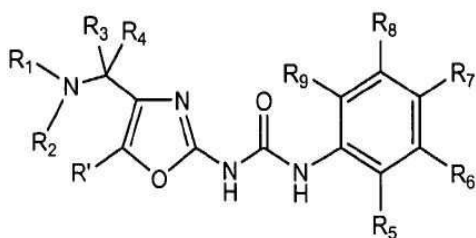
<104>

vii. Z가 N이고, Y가 임의로 S 또는 O이며, X가 CR'인 화합물, 예컨대 다음 식 XIII 및 XIV의 화합물 및 염:



식 XIII

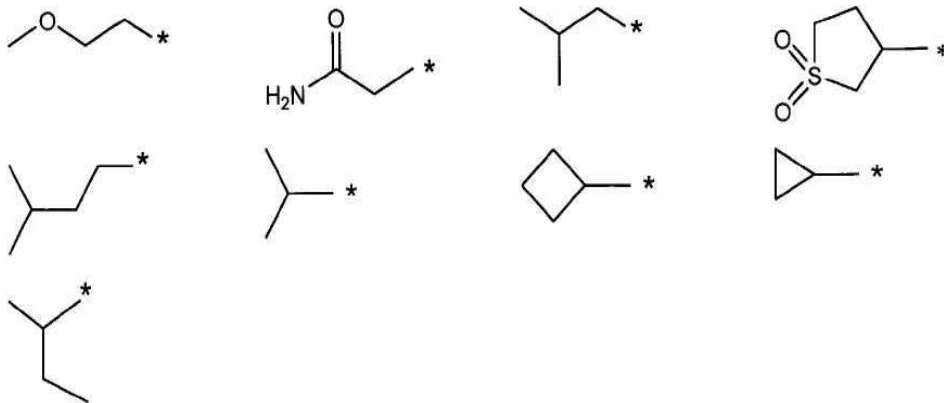
<105>



식 XIV

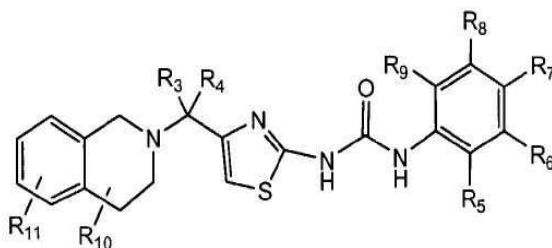
<106>

- <107> viii. R이 수소, C₁-C₄알킬, 또는 C₂-C₄알케닐이고; 각각의 R'이 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₂-C₄알카노일, C₂-C₄알콕시카르보닐, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 경우.
- <108> ix. R이 수소 또는 메틸이고; 각각의 R'이 독립적으로 수소, 할로젠, 메톡시, 또는 메톡시인 경우.
- <109> x. R과 R'이 둘 다 수소인 경우.
- <110> xi. R₁과 R₂가 독립적으로 수소, 또는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 경우.
- <111> xii. R₁과 R₂가 독립적으로 수소, 또는 C₁-C₆알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₆알키닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 (페닐)C₀-C₂알킬이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 경우.
- <112> xiii. R₁이 메틸이고; R₂가 C₂-C₆알킬 또는 C₃-C₆시클로알킬인 경우.
- <113> xiv. R₁과 R₂가 함께, 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 또는 방향족인 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로고리를 형성하고, 그 헤테로고리는 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 경우.
- <114> xv. R₁이 메틸 또는 에틸이고; R₂가 메틸, 벤질, 또는 다음 식으로 표시되는 기인 경우:



- <115> 상
기 식에서 별표 (*)는 R₂기가 질소에 부착하는 지점, 또는 R₁과 R₂가 결합하여 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 아제티디닐기를 형성하는 지점을 나타낸다.

- <116> xvi. 다음 식 XV의 화합물 및 염:

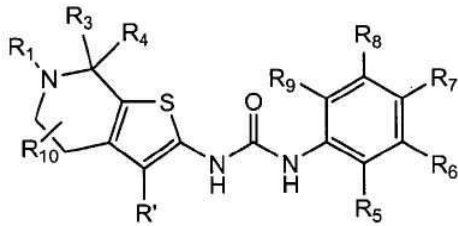


- <117> 식 XV

<118> 상기 XV식에서, R₁₀과 R₁₁은 함께 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기를 나타낸다.

<119> xvii. X가 NR 또는 CR'이고; R₂가 X와 함께 부분적으로 불포화되거나 방향족이고, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 옥소, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 5- 내지 7-원 헤테로고리형 고리를 형성하는 경우.

<120> xviii. 다음 식 XVI의 화합물 및 염:



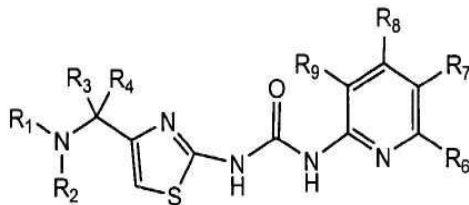
식 XVI

<121> 상기 식에서 R₁₀은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기를 나타낸다.

<123> xix. R₃과 R₄가 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₂알킬, 또는 C₁-C₂알콕시인 경우.

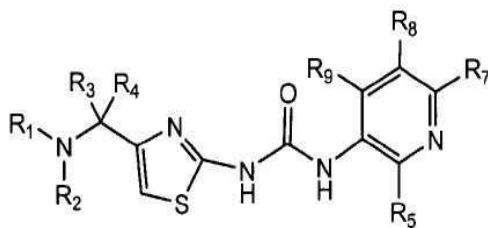
<124> xx. R₃과 R₄가 독립적으로 수소 또는 메틸인 경우.

<125> xxi. A₅가 N이고, A₆이 CR₆이며, A₇이 CR₇인 경우, 예컨대 다음 식 XVII의 화합물 및 염:



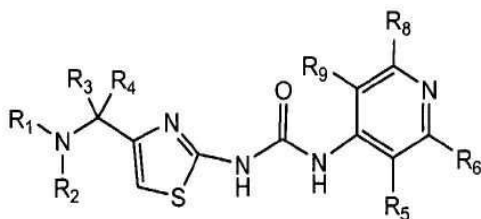
식 XVII

<127> xxii. A₅가 CR₅이고, A₆이 N이며, A₇이 CR₇인 경우, 예컨대 다음 식 XVIII의 화합물 및 염:



식 XVIII

<129> xxiii. A₅가 CR₅이고, A₆이 CR₆이며, A₇이 N인 경우, 예컨대 다음 식 XIX의 화합물 및 염:



식 XIX

- <131> xxiv. A₅가 CR₅이고, A₆이 CR₆이며, A₇이 CR₇인 식 I의 화합물 및 염.
- <132> xxv. A₅-A₇이 N이 아니고; R₅, R₈, 및 R₉가 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로 메틸, 또는 트리플루오로메톡시인 경우.
- <133> xxvi. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆, R₈, 및 R₉가 모두 수소인 경우.
- <134> xxvii. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆과 R₇이 독립적으로 (i) 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 또는 니트로이 거나; 또는 (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알킬닐, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알카노일, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, (페닐)C₀-C₂알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이고, 이때 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 경우.
- <135> xxviii. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆과 R₇이 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알킬닐, C₁-C₆알콕시, C₂-C₆알카노일, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, (헤테로시클로알킬)C₀-C₂알킬, (페닐)C₀-C₂알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 경우.
- <136> xxix. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆과 R₇이 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알킬닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 경우.
- <137> xxx. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆과 R₇이 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 메틸, 메톡시, 프로피닐, 또는 트리플루오로메틸인 경우.
- <138> xxxi. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆이 할로젠이고 R₇이 메틸인 경우.
- <139> xxxii. A₅-A₇이 N이 아니고; R₅가 R₆과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 경우.
- <140> xxxiii. A₅-A₇이 N이 아니고; R₅가 R₆과 결합하여 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 2 또는 3개의 헤테로원자를 가지는 치환되지 않은 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 경우.
- <141> xxxiv. A₅-A₇이 N이 아니고; R₅가 R₆과 결합하여 치환되지 않은 1,2,5-티아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 또는 이미다졸릴 고리를 형성하는 경우.
- <142> xxxv. A₅-A₇이 N이 아니고; R₅가 R₆과 상기 조건 xxxii, xxxiii, 또는 xxxiv에서와 같이 결합하고, R₇, R₈, 및 R₉가 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시인 경우.
- <143> xxxvi. A₅-A₇이 N이 아니고; R₅가 R₆과 상기 조건 xxxii, xxxiii, 또는 xxxiv에서와 같이 결합하고, R₇, R₈, 및 R₉가 모두 수소인 경우.
- <144> xxxvii. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆이 R₇과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 히드록시, 시아노, 아미노, 니트로, -(C=O)NH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₂-C₄알카노일, 모노- 및 디-(C₁-C₄알킬)아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 경우.
- <145> xxxviii. A₅-A₇이 N이 아니고; R₆이 R₇과 결합하여 페닐 고리 또는 각각이 할로젠, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리를 형성

하는 경우.

- <146> xxxix. A_5-A_7 이 N이 아니고; R_6 이 R_7 과 결합하여 페닐, 피리딜, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 또는 티아졸릴기를 형성하고, 이들 각각은 할로젠, 시아노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 경우.
- <147> xl. A_5-A_7 이 N이 아니고; R_5 , R_8 , 및 R_9 가 모두 수소이며; R_6 이 수소, 메틸, 메톡시, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, 트리플루오로메틸, 시아노, 아세틸, 3-히드록시프로프-1-이닐, 프로프-1-이닐, 또는 퓨라닐이고; R_7 이 수소, 히드록시, 히드록시메틸, 메틸, 메톡시, 시아노, 클로로, 또는 플루오르인 경우.
- <148> 상기 조건 중 어느 것이든 식 I의 안정한 화합물이 생성되지만 한다면 조합될 수 있다. 예를 들어 본 발명은 조건 xix (R_3 과 R_4 가 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_2 알킬, 또는 C_1-C_2 알콕시인 경우)와 조건 xxx (R_6 과 R_7 이 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 메틸, 메톡시, 프로피닐, 또는 트리플루오로메틸인 경우)가 둘 다 만족되는 식 I의 화합물을 포함한다.
- <149> 약제학적 조성물
- <150> 식 I의 화합물 및 염은 순수한 화합물질로서 투여될 수 있지만 약제학적 조성물이나 제형으로서 투여되는 것이 바람직하다. 따라서 본 발명은 식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염을 하나 또는 둘 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제(들), 보조제, 희석제, 또는 다른 성분들과 함께 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.
- <151> 식 I의 화합물은 경구로, 국소적으로, 비경구로, 흡입 또는 분무에 의해, 허 밀으로, 경피로, 구강 투여를 통해, 직장으로, 안약으로서, 또는 다른 수단에 의해, 종래의 비-독성의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 보조제, 및 비히클을 함유하는 단위 투여 제형으로 투여될 수 있다.
- <152> 본원에는 조성물이 주사용 액체, 에어로졸, 크림, 젤, 환, 캡슐, 정제, 시럽, 경피용 패치, 또는 안 용액으로서 제형되는 식 I의 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- <153> 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 외에, 동물에게 투여하기에 적당한 약제학적으로 허용되는 담체, 하나 또는 둘 이상의 부합하는 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 또는 캡슐화 물질을 함유할 수 있다. 담체는 치료하고자 하는 동물에 투여하기에 적당하도록 충분히 높은 순도와 충분히 낮은 독성을 가져야 한다. 담체는 비활성이거나 또는 그 자체의 약제학적인 장점을 가지는 것일 수 있다. 화합물과 연합하여 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분한 정도이다.
- <154> 약제학적으로 허용되는 담체 또는 그것의 성분의 실례로는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 슈크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그것의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 메틸 셀룰로오스; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 고체 윤활제, 예컨대 스테아르산 및 스테아르산 마그네슘; 황산 칼슘; 식물성 기름, 예컨대 땅콩 기름, 면실유, 참기름, 올리브유, 및 옥수수유; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예컨대 TWEENS; 습윤제, 예컨대 라우릴 황산 나트륨; 착색제; 풍미제; 정제화제, 안정화제; 항산화제; 보존제; 발열원이 없는 물; 등장성 식염수; 및 인산염 완충 용액이 있다.
- <155> 특히 전신성 투여를 위해 약제학적으로 허용되는 담체로는 당, 전분, 셀룰로오스 및 그것의 유도체, 맥아, 젤라틴, 탈크, 황산 칼슘, 식물성 기름, 합성 오일, 폴리올, 알긴산, 인산염 완충 용액, 유화제, 등장성 식염수, 및 발열원이 없는 물이 있다. 비경구 투여를 위해 바람직한 담체는 프로필렌 글리콜, 올레산 에틸, 피롤리돈, 에탄올, 및 참기름이다.
- <156> 임의의 활성 제제가 약제학적 조성물에 포함될 수 있는데, 그것은 실질적으로 본 발명의 화합물의 활성에 간섭하지 않는다.
- <157> 효과적인 농도의 하나 또는 둘 이상의 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 그것의 염, 에스테르 또는 다른 유도체가 적절한 약제학적 담체, 부형제, 보조제, 또는 비히클과 혼합된다. 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우에 화합물을 용해시키는 방법이 사용될 수 있다. 그런 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 한정적이지는 않지만 예컨대 디메틸설폭사이드 (DMSO)와 같은 보조용매, 계면활성제, 예컨대 TWEEN을 사용하거나, 또는 중탄산 나트륨 수용액 중에서 분해시키는 방법이 있다. 화합물의 유도체, 예컨대 화합물의 염이나 선구 약물도

또한 효과적인 약제학적 조성물을 제형하는 데 사용될 수 있다.

- <158> 식 I의 화합물(들)을 혼합 또는 첨가할 때, 그 결과 생성되는 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀션 등일 수 있다. 결과 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식, 및 선택된 담체 또는 부형제 중의 화합물의 용해도를 포함한 여러 인자에 따라 좌우된다. 치료될 질병, 장애, 또는 상태의 증상을 완화하기에 충분한 효과적인 농도는 실험적으로 결정될 수 있다.
- <159> 일반식 I의 화합물을 함유하는 약제학적 제형은 경구용으로 사용하기에 적당한 형태, 예를 들면 정제, 트로키, 마름모꼴 정제, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭실제(elixirs)의 형태를 취할 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 당해 기술분야에서 약제학적 조성물의 제조에 대해 공지되어 있는 모든 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그런 조성물은 약제학적으로 보기 좋고 비위에도 좋은 제제를 제공하기 위해 하나 또는 둘 이상의 제제, 예컨대 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- <160> 경구용 제형은 0.1 내지 99 %의 본 발명의 화합물을 함유하는데, 통상 최소한 약 5 % (중량 %)의 본 발명의 화합물을 함유한다. 어떤 구체예에서는 약 25 % 내지 약 50 %, 또는 약 5 % 내지 75 %의 본 발명의 화합물이 포함된다.
- <161> 액체 제형
- <162> 본 발명의 화합물은 예를 들면 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀션, 시럽 또는 엘릭실제와 같은 경구용 액체 제제 안에 혼합될 수 있다. 더욱이 이들 화합물을 함유하는 제형은 사용 전에 물 또는 다른 적당한 부형제로 다시 용해될 수 있도록 건조된 제품으로서 제공될 수 있다. 그런 액체 제제는 종래의 첨가제, 예컨대 현탁제 (예를 들면 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 글루코사이드/당, 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 알루미늄 스테아레이트 겔, 및 수소화된 식용 지방), 유화제 (예컨대 레시틴, 소르비탄 몬솔레레이트, 또는 아카시아), 식용 오일을 포함할 수 있는 비-수성 부형제 (예컨대 아몬드유, 증류된 코코넛유, 실릴 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알코올), 및 보존제 (예컨대 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 및 소르브산)를 함유할 수 있다.
- <163> 경구로 투여되는 조성물은 또한 액체 용액, 에멀션, 현탁액, 분말, 과립, 엘릭실제, 탱크제, 시럽 등일 수 있다. 그런 조성물의 제조에 적당한 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 경구용 제형은 보존제, 풍미제, 감미제, 예컨대 슈크로스 또는 사카린, 맛-차단제, 및 착색제를 함유할 수 있다.
- <164> 시럽, 엘릭실제, 에멀션 및 현탁액을 위한 전형적인 담체 성분으로는 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜, 액체 슈크로스, 소르비톨 및 물이 있다. 시럽과 엘릭실제는 감미제, 예를 들면 글리세롤, 프로 필렌 글리콜, 소르비톨 또는 슈크로스와 함께 제형될 수 있다. 그런 제형은 또한 자극 완화제를 함유할 수 있다.
- <165> 현탁액
- <166> 현탁액을 위한 전형적인 현탁제로는 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, AVICEL RC-591, 트라가 칸트 및 알긴산 나트륨이 있고, 전형적인 습윤제로는 레시틴과 폴리소르베이트 80이 있으며, 전형적인 보존제로는 메틸 파라벤과 벤조산 나트륨이 있다.
- <167> 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적당한 부형제와 혼합된 상태의 활성 물질(들)을 함유한다. 그런 부형제는 현탁제, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 히드로프로필메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 고무 및 아카시아 고무; 분산제 또는 습윤제이며; 자연 발생적인 포스파티드, 예를 들면 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산과의 축합 생성물, 예컨대 스테아르산 폴리옥시에틸렌, 또는 에틸렌 옥사이드와 긴 사슬 지방족 알코올과의 축합 생성물, 예컨대 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산과 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 치환체, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리에틸렌 소르비탄 치환체일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 또는 둘 이상의 보존제, 예를 들면 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트를 함유할 수 있다.
- <168> 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 기름, 예컨대 땅콩 기름, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 기름에, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일에 현탁함으로써 제형될 수 있다. 유성 현탁액은 농축제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기에서 설명된 것과 같은 감미제 및 풍미제가 첨가되어 맛있는 경구용

제제가 제공될 수 있다. 이들 조성물은 예컨대 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가함으로써 보존될 수 있다.

<169> **에멀션**

<170> 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 유-중-수 에멀션의 형태로 존재할 수 있다. 유성 상은 식물성 기름, 예컨대 올리브유 또는 땅콩 기름, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 이것들의 혼합물일 수 있다. 적당한 유화제는 자연 발생적인 고무, 예를 들면 아카시아 고무나 트라가칸트 고무, 자연 발생적인 포스파티드, 예를 들면 콩, 레시틴, 및 지방산과 핵시톨, 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레산염, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레산염이다.

<171> **분산용 분말**

<172> 물을 첨가함으로써 수성 현탁액을 제조하기에 적당한 분산용 분말 및 과립은 활성 성분을 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 또는 둘 이상의 보존제와의 혼합물의 활성 상태로 제공한다. 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 상기에서 언급된 것과 같다.

<173> **정제 및 캡슐**

<174> 정제는 전형적으로 비활성 회석제로서 종래의 약제학적으로 부합하는 보조제, 예컨대 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 만니톨, 락토스 및 셀룰로오스; 전분, 젤라틴 및 슈크로스과 같은 결합제; 전분, 알긴산 및 크로스카르멜로스과 같은 붕괴제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 및 탈크와 같은 윤활제를 포함한다. 이산화 규소와 같은 글리단트(glidant)가 분말 혼합물의 흐름 특성을 개선하기 위해 사용될 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제가 외관을 위해 첨가될 수 있다. 감미제와 풍미제, 예컨대 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트, 및 과일 풍미는 씹을 수 있는 정제에 유용한 보조제이다. 캡슐 (시간 방출 및 방출 지속성 제형을 포함하여)은 전형적으로 하나 또는 둘 이상의 상술된 고체 회석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 때로 맛, 비용, 및 보관 수명과 같은 이차적인 고려사항에 좌우된다.

<175> 그런 조성물은 또한 종래 방법에 의해, 전형적으로는 pH 또는 시간-의존성 코팅에 의해 코팅됨으로써, 목표 화합물이 원하는 국소 적용 부위와 근접한 위장관에서 방출되거나, 또는 원하는 작용을 연장시키기 위해 다양한 시간대에 방출될 수 있다. 그런 단위용량 형태는 전형적으로, 그것에 한정되는 것은 아니지만 하나 또는 둘 이상의 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 유드레이트(Eudragit) 코팅, 왁스 및 셀락을 포함한다.

<176> 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 회석제, 예컨대 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 기름, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

<177> **주사용 및 비경구 제형**

<178> 약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 제공될 수 있다. 이런 현탁액은 상기에서 언급된 것과 같은 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술을 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용되는 회석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은 것일 수 있다. 허용되는 부형제 및 용매로는 물, 링거액, 및 등장 염화 나트륨 용액이 있다. 또한 멸균되고 고정된 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 사용된다. 이런 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하여 어떠한 자극성이 적은 고정된 오일이든지 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산이 주사용 용액의 제조에 유용하다.

<179> 식 I의 화합물은 멸균 매질에 담겨 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구적 투여로는 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 조직내 주사 또는 주입 기법이 있다. 약물은 사용되는 부형제와 농도에 따라 부형제에 현탁될 수도 있고 용해될 수도 있다. 유익하게도 국부용 마취제, 보존제 및 완충제와 같은 보조제는 부형제에 용해될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물에서 담체는 총 조성물의 최소한 90 중량 %를 차지한다.

<180> **국소용 제형**

<181> 본 발명의 화합물은 국부용 또는 국소용 적용을 위해, 예컨대 눈과 같은 피부나 점막에 대한 국소 적용을 위해 겔, 크림, 및 로션의 형태로, 그리고 눈에 적용하기 위해 또는 저장기 내 또는 척수 내 적용을 위해 제형될 수 있다. 본 발명의 국소용 조성물은 예를 들면 용액, 크림, 연고, 겔, 로션, 밀크, 클린저, 가습제, 스프레이, 피

부용 패치 등의 어떠한 형태로든지 형성될 수 있다.

- <182> 그런 용액은 적절한 염을 사용하여 0.01 % 내지 10 %의 등장성 용액, pH 약 5 내지 7의 용액으로 제형될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 경피용 패치와 같이 경피 투여를 위해 제형될 수 있다.
- <183> 활성 화합물을 함유하는 국소용 조성물은 당업계에 널리 알려져 있는 광범위한 담체 물질, 예컨대 물, 알코올, 알로에 베라 겔, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 미네랄 오일, 프로필렌 글리콜, PPG-2 미리스틸 프로피오네이트, 등과 혼합될 수 있다.
- <184> 국소용 담체에 사용하기에 적당한 다른 물질로는 예를 들면 완화제, 용매, 가습제, 농축제 및 분말이 있다. 이들 유형의 물질의 각각의 실례는 다음과 같으며 그것들은 단독으로 또는 하나 또는 둘 이상의 물질의 혼합물로서 사용될 수 있다:
- <185> 완화제, 예를 들면 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노리시놀레산염, 글리세릴 모노스테아르산염, 프로판-1,2-디올, 부탄-1,3-디올, 멩크 오일, 세틸 알코올, 이소-프로필 이소스테아르산염, 스테아르산, 이소-부틸 팔미테이트, 이소세틸 스테아르산염, 올레일 알코올, 이소프로필 라우레이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레산염, 옥타데칸-2-올, 이소세틸 알코올, 세틸 팔미테이트, 디메틸폴리실록산, 디-n-부틸 세바세이트, 이소-프로필 미리스테이트, 이소-프로필 팔미테이트, 이소-프로필 스테아르산염, 부틸 스테아르산염, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 라놀린, 참기름, 코코넛유, 아라키스 오일, 캐스터 오일, 아세틸화된 라놀린 알코올, 페트롤럼, 미네랄 오일, 부틸 미리스테이트, 이소스테아르산, 팔미트산, 이소프로필 리놀레산염, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 데실 올레산염, 및 미리스틸 미리스테이트; 추진제, 예컨대 프로판, 부탄, 이소-부탄, 디메틸 에테르, 이산화 탄소, 및 산화질소; 용매, 예컨대 에틸 알코올, 염화 메틸렌, 이소-프로판올, 캐스터 오일, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸 술폰, 디메틸 포름아미드, 테트라히드로푸란; 가습제, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 나트륨 2-피롤리돈-5-카르복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트, 및 젤라틴; 및 분말, 예컨대 초크, 탈크, 충전제 어쓰, 카올린, 전분, 검, 콜로이드상 이산화규소, 나트륨 폴리아크릴레이트, 테트라 알킬 암모늄 스택타이트, 트리알킬 아릴 암모늄 스택타이트, 화학적으로 변형된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 유기적으로 변형된 몬트모릴로나이트 클레이, 수화된 알루미늄 실리케이트, 암모니아로 혼중된 실리카, 카르복시비닐 중합체, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 에틸렌 글리콜 모노스테아르산염.
- <186> 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 작은 유니라멜라 소포, 큰 유니라멜라 소포, 및 다중라멜라 소포의 형태로 국소적으로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- <187> 기타 제형
- <188> 본 발명의 화합물의 체계적인 전달에 유용한 다른 조성물로는 허 밑으로, 구강으로 및 코에 사용할 수 있는 단위용량 형태가 있다. 그런 조성물은 전형적으로 하나 또는 둘 이상의 가용성 충전제 물질, 예컨대 슈크로스, 소르비톨 및 만니톨, 및 결합제, 예컨대 아카시아, 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다. 상기 개시된 글리단트, 윤활제, 감미제, 착색제, 향산화제 및 풍미제가 또한 포함될 수 있다.
- <189> 흡입을 위한 조성물은 전형적으로 종래의 추진제 (예컨대 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄)를 사용하여 에어로솔의 형태나 건조 분말로서 투여될 수 있는 용액, 현탁액 또는 에멀션의 형태로 제공될 수 있다.
- <190> 추가 성분들
- <191> 본 발명의 조성물은 또한 임의로 활성 증강제를 포함할 수 있다. 활성 증강제는 본 발명의 화합물들의 항미생물 작용을 증진시키기 위하여 상이한 방법으로 기능하는 광범위한 분자들로부터 선택될 수 있다. 특별한 부류의 활성 증강제로는 피부 침투 증강제 및 흡수 증강제가 있다.
- <192> 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 본 발명의 화합물의 항미생물 또는 치료 효과를 증강시키기 위하여 상이한 방법으로 기능을 할 수 있는, 광범위한 분자들로부터 선택될 수 있는 추가의 활성 제제를 함유할 수 있다. 이들 임의의 다른 활성 제제는 존재하는 경우 약 0.01 % 내지 약 15 % 범위의 수준으로 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 어떤 구체에는 조성물의 약 0.1 중량 % 내지 약 10 중량 %로 함유한다. 다른 구체에는 조성물의 약 0.5 중량 % 내지 약 5 중량 %로 함유한다.

- <193> 진술한 모든 구체예에서 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 혼합물로서 투여될 수 있으며, 조성물은 또한 정후에 대해 필요에 따라 추가의 약물 또는 부형제를 포함할 수 있다.
- <194> 패키지된 제형
- <195> 본 발명은 패키지된 약제학적 제형을 포함한다. 그런 패키지된 제형은 하나 또는 둘 이상의 식 I의 화합물 또는 그것의 염을 용기에 함유하는 약제학적 조성물을 포함하며, 임의로 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염, 이를테면 HIV-1 또는 HIV-2 감염에 걸린 동물 (전형적으로는 사람 환자)를 치료하거나, 또는 동물의 바이러스 감염을 방지하기 위하여 조성물을 사용하기 위한 지시사항을 함유한다. 어떤 구체예에서 지시사항은 HVI-1에 감염된 환자를 치료하기 위한 조성물을 사용하는 지시사항이다.
- <196> 치료 방법
- <197> 본 발명은 하나 또는 둘 이상의 식 I의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 바이러스 감염에 걸릴 위험이 있거나 바이러스에 감염된 동물에게 투여함으로써, 바이러스 감염을 방지하고 치료하는 방법을 포함한다. 본원에 바이러스 감염을 치료하기 위해 개시된 방법은 렌티바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염, 이를테면 HIV-1 및 HIV-2 감염,을 포함한 레트로바이러스 감염을 치료하는 방법을 포함한다.
- <198> 캡시드 단백질을 가지는 바이러스로는 다음과 같은 것들이 있다:
- <199> 아레나바이러스
- <200> 부나비리다에, 예컨대 부나바이러스, 한타 바이러스, 나이로바이러스, 및 플레보바이러스
- <201> 코로나비리다에, 예컨대 코로나바이러스, 이를테면 SARS 바이러스, 및 토로바이러스
- <202> 시스토비리다에
- <203> 필로비리다에, 이를테면 마르부르크 바이러스 및 에볼라 바이러스
- <204> 플라비비리다에, 예컨대 플라비바이러스, 페스티바이러스, 및 C형 간염 바이러스. 플라비바이러스는 진드기 유발 뇌염, 황색열 및 땡그열 바이러스를 포함한다.
- <205> 헤파드나비리다에, 예컨대 B형 간염 바이러스
- <206> 헤르페스비리다에, 예컨대 단순 바이러스, 바리셀로바이러스, 및 사이토메갈로바이러스
- <207> 오르토믹소비리다에, 예컨대 인플루엔자 바이러스
- <208> 파라믹소비리다에, 예컨대 파라믹소바이러스, 모르빌리바이러스, 및 뉴몬바이러스
- <209> 피코르나바이러스, 예컨대 엔테로바이러스, 폴리오바이러스, 리노바이러스, A형 간염 바이러스, 뇌척수 심근염 바이러스, 및 아프토바이러스
- <210> 레트로바이러스, 이를테면 렌티바이러스, 사람 스푸마바이러스, 및 온코바이러스. 렌티바이러스는 HIV 바이러스를 포함한다.
- <211> 토가비리다에, 이를테면 루벨라 바이러스.
- <212> 특히 본원에는 HIV-1 감염을 방지 또는 치료하는 방법 및 AIDS를 치료하는 방법이 포함된다. 동물은 어류, 양서류, 파충류 또는 조류일 수 있지만, 바람직하게는 포유류이다. 많은 구체예에서 동물은 사람 환자이다. 사람 환자에게서 HIV-1 감염을 치료하는 방법이 특히 바람직하다.
- <213> 어떤 상황에서는 식 I의 화합물의 유효량은 바이러스 감염의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다. 또는 달리 식 I의 화합물의 유효량은 환자의 조직 또는 체액에서 검출가능한 바이러스 입자의 양 또는 바이러스에 대한 항체의 양을 상당히 감소시키기에 충분한 양일 수 있다.
- <214> 치료 방법은 또한 바이러스, 예컨대 HIV-1와 같은 바이러스에 감염되었거나 AIDS에 걸린 동물에게 시험관내에서 바이러스 캡시드 형성을 억제하기에 충분한 농도의 식 I의 화합물을 투여함으로써, 생체내에서 바이러스 캡시드 형성, 특히 HIV 캡시드 형성을 억제하는 것을 포함한다. 치료 방법은 또한 HIV-1으로 감염된 사람 환자에게 치료적으로 유효한 양의 식 I의 화합물을 투여함으로써, HIV-1 감염 및/또는 AIDS의 사망률을 감소시키는 것을 포함한다. 사망률의 감소는 사망률 또는 증가된 생존율의 감소를 측정하는 것으로부터 어떠한 허용된 수단일 수 있다. 예를 들어 사망률의 감소는 식 I의 화합물을 투여하지 않은 HIV-1 감염 환자나 HIV-1 감염에 대하여 어떠한

한 다른 치료도 받지 않은 감염 환자에 비교하여, 식 I의 화합물을 투여받은 HIV-1 감염 환자에서 2년 이상 또는 5년 이상의 생존율일 수 있다. 동물에게 투여되는 화합물의 "충분한 농도"란 감염을 방지하거나 대항하여 싸우기 위하여 동물의 시스템에서 활용할 수 있는 화합물의 농도를 의미한다. 그러한 농도는 예를 들면 화합물의 혈중 농도를 분석함으로써 실험적으로 확실하게 하거나, 생체내 활성을 계산함으로써 이론적으로 확실하게 될 수 있다. 시험관내에서 박테리아 생존을 억제하기에 충분한 화합물의 양은 예를 들면 하기 실시예 5에서 설명되는 분석과 같은 캡시드 단백질에 결합하는 화합물에 대한 2D NMR 분석으로, 또는 하기 실시예 6a에서 설명되는 세포보호 분석으로 측정될 수 있다.

<215> 하루에 체중 kg당 약 0.1mg 내지 약 140mg 정도의 단위용량 수준이 상기 표시된 질환의 치료에 유용하다 (약 0.5mg 내지 약 7g/환자/1일). 단일 단위용량 형태를 생성하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주와 특별한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단위용량 형태는 대체로 약 1mg 내지 약 500mg 사이의 활성 성분을 함유할 것이다.

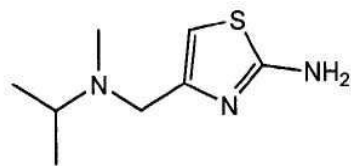
<216> 단위투여의 빈도는 또한 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 질병에 따라 달라질 수 있다. 그러나 대부분의 HIV-1 감염의 치료를 위해서는, 하루에 4회 또는 그 이하의 단위투여 요법이 바람직하며, 하루에 1 또는 2회 또는 그 이하의 단위투여 요법이 특히 바람직하다.

<217> 그러나 어떠한 특정 환자에 대한 구체적인 용량 수준은 다양한 인자, 이를테면 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도, 약물 조합 및 치료와 관련된 특정 질병의 심각성에 따라 좌우될 것임이 인지될 것이다.

실시예

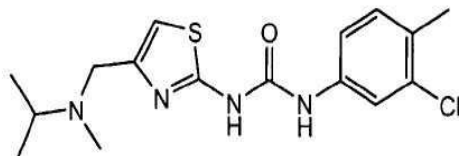
<218> 실시예 1. 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아(화합물 1)의 제조

<219> 단계 1. 4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-아민



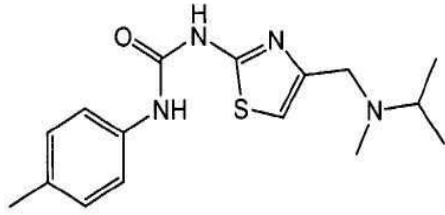
<220> N-메틸-N-이소프로필아민 (3.02g, 41mmol)을 15mL의 에탄올 중의 2-아미노-4-클로로메틸티아졸 염산염 (0.185g, 1.0mmol)의 현탁액에 첨가한다. 그 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 놓아둔다. 그 혼합물을 수성 탄산 칼륨에 붓는다. 그 결과의 수성 현탁액을 디클로로메탄으로 추출한다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 갈색 오일로 축합한다.

<222> 단계2. 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아



<223> 디클로로메탄 (0.5mL)중의 4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-아민 (18mg, 0.1mmol)을 디클로로메탄 (0.5mL)중의 3-클로로-4-메틸페닐 이소시아네이트 (16.7mg, 0.1mmol)에 첨가한다. 그 결과의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 흔든다. 용매를 진공하에 증발시킨다. 잔류물을 예비 LC에 의해 정제하여 갈색의 유리질을 얻는다. LCMS, 보유 시간: 1.87분, M+H⁺: 353, H¹-NMR (DMSO, σ ppm): 10.82 (s, 1H), 9.51-9.41 (s, br, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 2H), 4.11-4.39 (m, 2H), 2.69 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.29 (t, 6H).

<225> 실시예 2. 1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-p-톨리우레아 트리플루오로아세트산 (화합물 2)의 제조

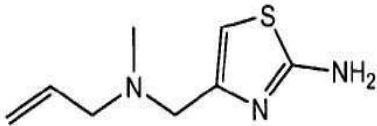


<226>

<227> 먼저 4-메틸아닐린 (13.3mg, 0.1mmol)을 트리에틸아민 (0.5mL, 디클로로메탄 중의 0.5M, 0.25mmol)과 혼합한다. 그 혼합물을 느리게 흔들어주면서 실온에서 디클로로메탄 (0.5mL)중의 트리포스젠 (10mg, 0.033mmol)에 첨가한다. 그 결과의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 흔들어준다. 그런 다음 디클로로메탄 (0.5mL)중의 4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-아민 (18mg, 0.1mmol)을 첨가한다. 그 결과의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 흔들어준다. 용매를 진공하에 증발시킨다. 잔류물을 예비 LC에 의해 정제하여 갈색의 유리질을 얻는다. LCMS, 보유 시간: 1.65분, M+H⁺: 319.

<228> **실시예 3. 1-(4-((알릴(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아트리플루오로아세트산 (화합물 3)의 제조**

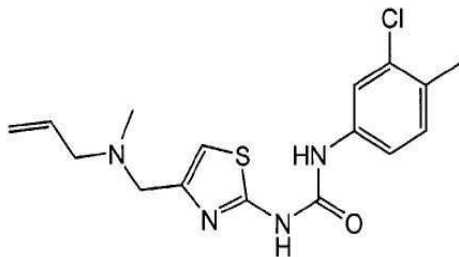
<229> 단계1. 4-((알릴(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-아민



<230>

<231> N-알릴-N-메틸아민 (7.0mg, 0.1mmol), 2-아미노-4-클로로메틸티아졸 염산염 (18.5mg, 0.1mmol), 및 탄산 칼륨 (30mg, 0.21mmol)을 에탄올 (1mL)중에서 실온에서 18시간 동안 흔들어주었다. 그 혼합물을 여과하고 여과물을 진공하에 축합하였다.

<232> 단계 2. 1-(4-((알릴(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아 트리플루오로아세트산



<233>

<234> 디클로로메탄 (1.0mL)중의 3-클로로-4-메틸페닐 이소시아네이트 (16.7mg, 0.1mmol)를 상기 4-((알릴(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-아민의 잔류물에 첨가하고, 그 결과의 혼합물을 실온에서 30분 동안 흔들어주었다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 그 잔류물을 예비 LC에 의해 정제하여 백색의 보풀을 얻었다. LCMS, 보유 시간: 1.00분, M+H⁺: 368.

<235> **실시예 4. 추가의 치환된 알릴 아미노메틸 티아졸 우레아의 제조**

<236> 추가의 식 I의 화합물을 아래 표에 나타낸다.

<237> LC-RT 값을 표 I에 나타냈으며, 실시예 4는 HPLC 칼럼 보유 시간이다. 3.00 분 내에 30 내지 100% B의 구배를 사용하였다. 원충액 A는 물 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이며, 원충액 B는 아세토니트릴 중의 0.1% 트리플루오로아세트산이다. 분석용 YMC Pack Pro C18 칼럼을 2.5mL/분의 유속으로 사용하였다. 모든 HPLC/MS 분석 작동을 Gilson 151 UV/VIS 검출기를 사용하여 220nm의 파장에서 작동하였고, ThermoFinnigan Surveyor MSQ를 사용하여 질량 분석법을 작동하였다. 이 LC-MS 방법을 또한 실시예 1 내지 3에서 기록한 LC-MS 데이터를 수집하는 데에도 사용하였다.

<238> 표 II에 기록한 LC-RT 값, 실시예 4는 HPLC 칼럼 보유 시간이다. 90:10의 A:B에서 0.24분의 이소크라틱

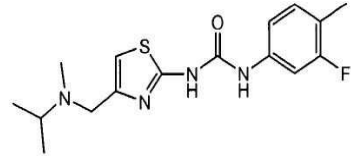
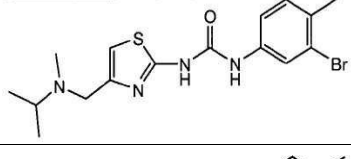
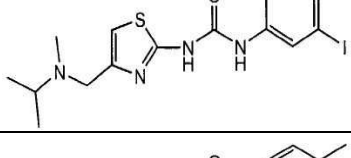
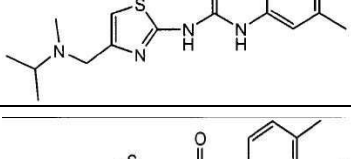
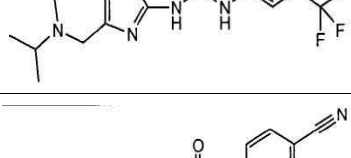
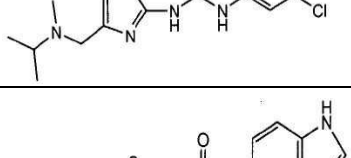
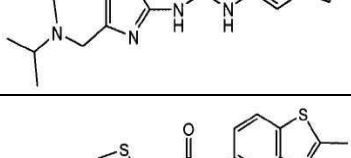
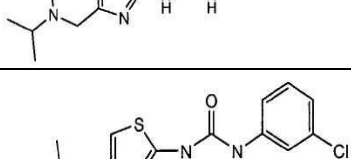
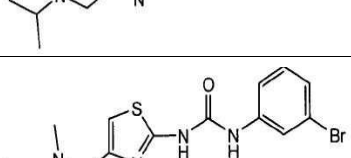
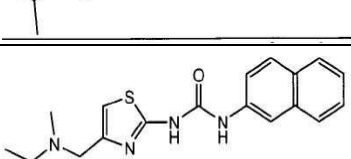

(isocratic) 용출과, 이어서 90:10의 A:B에서 10:90의 B:A의 4분 선형 구배 용출을 2.5mL/분의 유속에서 사용하였다. 완충액 A는 H₂O중에 0.1% TFA를 함유하였고, 완충액 B는 아세토니트릴 중에 0.1% TFA를 함유하였다. HPLC/MS 분석 작동은 Gilson 151 UV/VIS 검출기를 사용하여 254nm의 파장에서 작동하였고, ThermoFinnigan Surveyor MSQ(APCI 모드)를 사용하여 질량 분석법을 작동하였다.

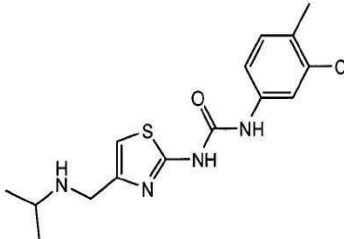
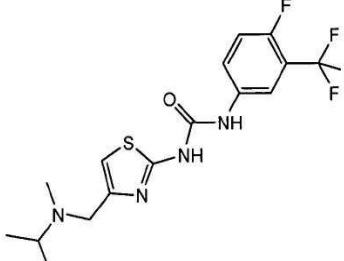
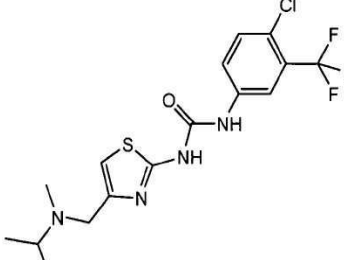
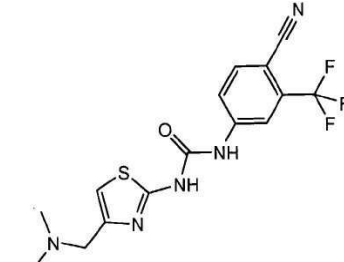
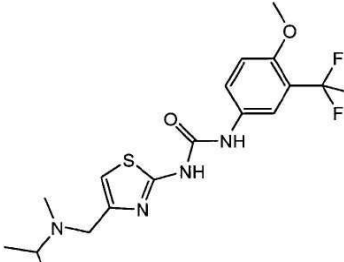
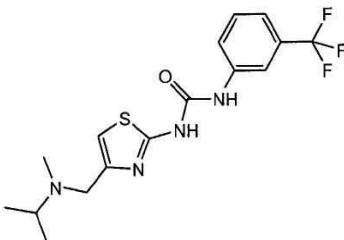
<239> 생물학적 데이터: 화합물 4-5, 8-10, 13-15, 17-18, 21-22, 24-27, 29-33, 36-39, 및 42-44를 실시예 5에서 제공하는 HSQC 분석으로 시험하였고, HIV-1 캡시드 단백질에 결합하는 것을 측정하였다. 화합물 14, 15, 17, 및 38을 실시예 6의 세포 생존성 분석으로 시험하였고, 1mM 이하의 K 값을 나타내는 것으로 발견되었다.

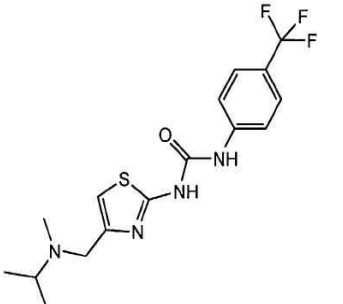
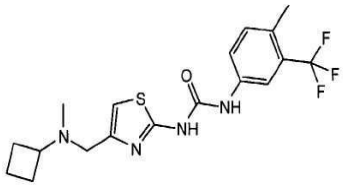
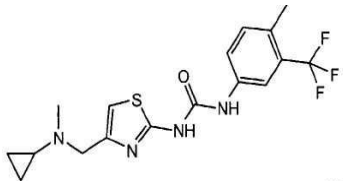
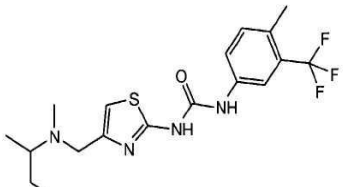
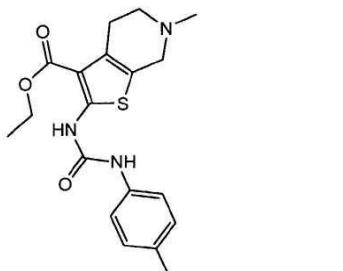
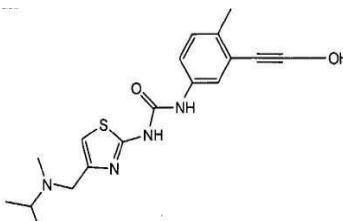
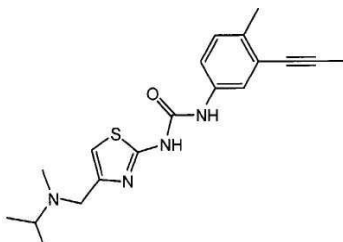
<240> 표 I

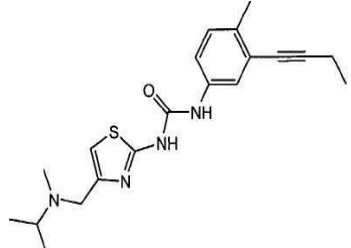
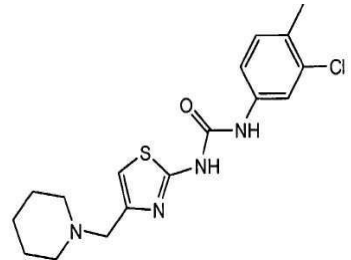
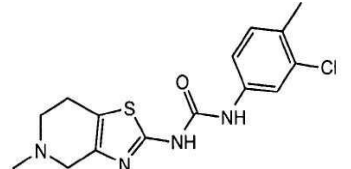
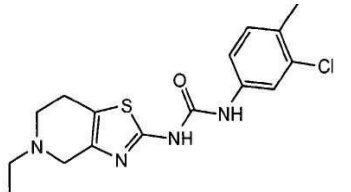
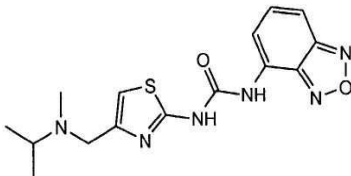
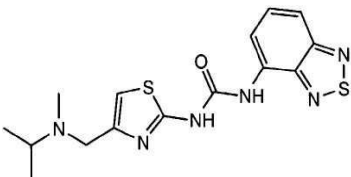
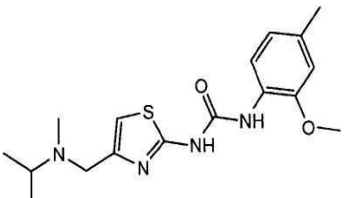
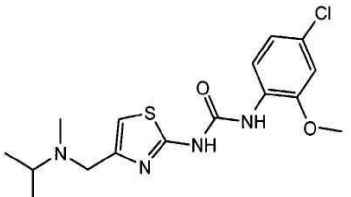
<241>

화합물 번호	구조	명칭	LC-RT	MS
4		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.08	325
5		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((디에틸아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.19	353
6		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.28	413
7		1-(4-((벤질(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아	1.40	401
8		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.18	369
9		1-(4-(((2-아미노-2-옥소에틸)(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아	1.00	368
10		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(((이소부틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.28	367
11		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(((1,1-디옥소-2-에틸티오)티아졸-3-일)-메틸-아미노)-메틸}-티아졸-2-일)-우레아	1.16	429
12		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(((이소펜틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.46	381

13		1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.75	337
14		1-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.92	397
15		1-(3-요오도-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.97	445
16		1-(3,4-디메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.72	333
17		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아	1.96	387
18		1-(3-클로로-4-시아노페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.80	364
19		1-(1H-인돌-5-일)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.41	344
20		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)우레아	1.54	376
21		1-(3-클로로페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.80	339
22		1-(3-브로모페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.80	383
23		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(나프탈렌-2-일)우레아	1.85	355

24		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.86	339
25		1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.92	391
26		1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	2.06	407
27		1-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.95	398
28		1-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.80	403
29		1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.86	373

30		1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.89	373
31		1-(4-((시클로부틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아	2.52	399
32		1-(4-((시클로프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아	2.44	385
33		1-(4-((sec-부틸(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아	2.58	401
34		에틸6-메틸-2-(3-p-톨릴우레이도)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실레이트		
35		1-(3-(3-히드록시프로프-1-이닐)-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.84	373
36		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-메틸-3-(프로프-1-이닐)페닐)우레아	1.84	357

37		1-(3-부트-1-이닐)-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	2.60	371
38		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)우레아	2.37	365
39		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[4,5-c]피리딘-2-일)우레아	2.28	337
40		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(5-에틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[4,5-c]피리딘-2-일)우레아	2.25	351
41		1-(벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4-일)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	2.08	347
42		1-(벤조[c][1,2,5]티아디아졸-4-일)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.93	363
43		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(2-메톡시-4-메틸페닐)우레아	2.02	349
44		1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	2.37	369

<242> 표 II

<243>

화합물 번호	구조	명칭	LC-R T	MS	¹ H NMR
45		N-(4-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-6-카르복시아미드			
46		N-(4-(피페리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)벤조[d]티아졸-6-카르복시아미드			
47		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)옥사졸-2-일)우레아			
48		1-(4-(아제티딘-1-일메틸)티아졸-2-일)-3-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아			
49		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(4-(피롤리딘-1-일메틸)티아졸-2-일)우레아	2.36	350.87	DMSO δ 1.7 (m, 4H, 피롤리딘), 2.3 (s, 3H, CH ₃), 2.5 (m, 4H, 피롤리딘), 3.6 (s, 2H, CH ₂), 6.8 (s, 1H) 티아졸, 7.3 (m, 2H), 7.7 (s, 1H, CH), 9.1 (s, 1H, CH)
50		1-(3-아세틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.88	346.45	
51		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아			
52		1-(3-클로로-4-히드록시페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			
53		1-(3-클로로-4-(히드록시메틸)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	1.77	368.88	DMSO δ 1.0 (m, 6H, CH ₃), 2.1 (s, 1H), 2.5 (s, 3H, CH ₃), 2.8 (m, 1H, CH), 4.5 (d, 2H, CH ₂), 6.8 (s, 1H, 티아졸), 7.4 (m, 1H, CH), 7.7 (m, 1H, CH), 9.1 (m, 1H, CH)
54		1-(3-클로로-2-메톡시페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	2.26	368.88	DMSO δ 1.3 (m, 6H, CH ₃), 2.5 (s, 3H, CH ₃), 2.7 (s, 2H, CH ₂), 3.8 (s, 3H, CH ₃), 4.2 (m, 1H, CH), 7.1 (m, 2H, NH), 7.4 (s, 1H, 티아졸), 8.1 (m, 1H, CH), 9.2 (m, 1H, CH), 11.5 (m, 1H, CH)
55		1-(5-클로로-2-히드록시-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			

56		1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-(6-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)우레아			
57		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아	2.05	373.40	DMSO δ 1.0 (m, 6H, CH ₃), 2.1 (s, 3H, CH ₃), 2.5 (s, 2H, CH ₂), 2.8 (m, 1H, CH), 6.9 (s, 1H, 티아졸), (m, 1H, CH), 7.5 (m, 1H, CH), 8.1 (m, 1H, CH), 10.1 (m, 1H, CH)
58		1-(3-아세틸-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아	2.02	360.47	CDCl ₃ δ ppm: 1 (m, 6H, CH ₃); 2.1 (s, 3H, CH ₃), 2.5 (3H, CH ₃), 2.6 (3H, (C=O)CH ₃), 2.8 (m, 1H, CH), 3.5 (s, 2H, CH ₂), 6.8 (s, 1H, 티아졸), 7.3 (m, 2H, CH), 7.8 (m, 1H, CH)
59		1-(3-시클로프로필-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			
60		1-(3-클로로-5-시클로프로필페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			
61		1-(3-시클로프로필페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			
62		1-(3-(퓨란-3-일)-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			1.0 (m, 6H, CH ₃), 2.0 (s, 2H, CH ₂), 2.2 (m, 2H, CH ₃), 2.5 (s, 3H, CH ₃), 2.7 (m, 1H, CH ₃), 3.4 (s, 2H, CH ₂), 6.6 (s, 1H, 티아졸), 6.8 (m, 1H, CH), 7.1 (m, 1H, CH), 7.3 (m, 1H, CH), 7.4 (s, 1H, CH), 7.6 (s, 1H, CH), 7.8 (s, 1H, CH)
63		1-(3-클로로-5-(퓨란-3-일)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			
64		1-(3-(퓨란-3-일)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			DMSO δ 1 (m, 6H, CH ₃), 2.1 (s, 2H), 2.5 (s, 3H, CH ₃), 3.5 (s, 1H, CH ₂), 6.8 (m, 1H, CH), 7.3 (m, 2H, CH), 7.6 (m, 2H, CH), 7.4 (s, 1H, CH)
65		1-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)-3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아	2.53	402.43	DMSO δ 1.1 (m, 6H, CH ₃), 2.4 (s, 2H, CH ₂), 2.5 (s, 3H, CH ₃), 3.1 (m, 1H, CH), 6.8 (s, 1H, 티아졸), 7.0 (s, 1H, CH), 7.2 (s, 1H, CH), 7.4 (s, 1H, CH)
66		1-((1-시클로부틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			

67		1-((1-에틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			
68		1-(3-클로로-4-(퓨란-3-일)페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			DMSO δ 1.2 (m, 6H, CH ₃), 2, 2.4 (m, 3H, CH ₂), 3.9 (m, 2H, CH ₂) 6.9 (s, 1H, CH), 7.1 (m, 1H, CH), 7.4 (m, 1H, CH), 7.5 (m, 1H, CH), 7.8 (m, 1H, CH), 8.1 (s, 1H, CH), 10 (m, 1H, CH)
69		1-(3-클로로-5-메톡시-4-메틸페닐)-3-(4-((이소프로필(메틸)아미노)메틸)티아졸-2-일)우레아			

<244> **실시예 5. NMR을 사용한 리간드 결합의 3D 구조 측정 및 평가**

<245> NMR HSQC에 의해 확인한 CAP-1 결합 부위는 캡시드 단백질 (CA)의 정점 영역에 있는 표면적이고 얇은 포켓이다. 질량 분광학 연구는 캡시드의 정점 영역이 시험관내 캡시드 조립시에 캡시드-캡시드 계면을 형성하는 것을 나타낸다. 일반적으로 단백질:단백질 상호작용의 억제제는 꽤 커야 하고 소수성일 필요가 있는 것으로 여겨진다. 그러나 작은 유기 분자 (MW 311.8)인 CAP-1은 캡시드: 캡시드 상호작용을 억제한다. 나아가 질량 작용 계산은 비리온당 ~ 25분자 정도로 적은 Gag에 대한 리간드 결합이 바이러스가 성숙하는 동안 코어 조립을 억제하기에 충분함을 보여준다. CAP-1 결합이 캡시드의 형태 변화를 유도한다고 가정하였기 때문에, 본 발명자들은 캡시드 단백질 정점의 갈라진 틈에 결합하는 더 강력한 리간드의 구조 기초 디자인에 사용하기 위하여 CAP-1 결합된 캡시드의 3D 구조를 측정하였다. 캡시드 단백질 리간드를 또한 캡시드 결합 부위로부터의 평형 해리 상수를 측정하기 위해 NMR에 의해 평가하였다.

<246> 시험 화합물의 농축된 DMSO-d₆ 용액을 NMR 분석을 위해 제조하였다. 2D ¹H-¹⁵N HSQC NMR 스펙트럼을 재조합 ¹⁵N-표지된 HIV-1 캡시드 단백질 및 10 마이크로리터의 첨가된 시험 화합물을 함유하는 수성 용액에 대해 얻었다. 데이터는 저온 탐침이 장착된 600MHz NMR을 사용하여 얻었다. 상당히 동요된 NMR 스펙트럼을 유발하는 샘플은 육안이나 NMR 스펙트럼의 자동 분석 (NMRView 소프트웨어 사용, One Moon Scientific, Inc.)에 의해 쉽게 확인된다. 결합은 모두 나선 번들 (나선 1, 2, 3, 4 및 7)의 정점에 또는 근처에 위치한 다음의 잔기: Glu29, Lys30, Ala31, Phe32, Ser33, Glu35, Val36, Val59, Gly60, Gly61, His62, Gln63, Ala65, Met144 및 Tyr145의 화학적 쉬프트의 캡시드 단백질 단독과 관련된 섭동에 의해 표시된다 (¹H δ δ>0.1ppm; ¹⁵N δ δ>0.5ppm).

<247> 평형 해리 상수는 선택된 캡시드 리간드의 2D NMR로부터 계산한다. CAP-1으로 캡시드를 적정할 때 얻어지는 대표적인 ¹H-¹⁵N HSQC NMR 데이터는 도 1에 도시한다. 비록 대부분의 신호가 적정에 의해 영향을 받지 않았지만, 신호의 하위세트는 증가하는 CAP-1 농도의 함수로서 쉬프트되었고, 그것은 부위-특이적 결합을 나타낸다. 시험 화합물 결합에 의해 동요된 화학적 쉬프트 변화는 1:1 결합 등온선에 적합하다. CAP-1은 35°C에서 0.82±0.18mM의 평형 해리 상수 (K_d)를 나타낸다 (도 3).

<248> **실시예 6. 세포 생존성 및 바이러스 복제 분석**

<249> NMR HSQC 결합 연구에 의해 확인된 HIV-1 캡시드 리간드의 항바이러스 가능성을 평가하기 위하여 바이러스학 연구를 수행하였다. 이들 화합물의 항바이러스 효과를 바이러스 복제 및 세포 생존성의 억제에 대한 평행 연구에 의해 평가한다. 이들 분석에서 사용하기 위한 바이러스 및 세포는 NIH AIDS Reagent Program으로부터 얻을 수 있다.

<250> 6a. 항바이러스 효과의 측정 및 세포독성의 평가

<251> NMR HSQC 연구에 의해 확인된 HIV-1 캡시드 리간드를 시험관내 세포보호 분석에서 시험한다. 세포보호 분석은 실험실-채택된 HIV-1의 RF 스트레인 및 CEM-SS 세포 또는 HIV-1의 NL4/3 (승인 번호 M19921) 스트레인 및 MT4 세포 (카탈로그 #120, NIH AIDS Reagent Program)를 활용한다.

<252> CEM-SS 세포를 잘 혼합하고 계수한 후, 10% 열 비활성화된 우태아 혈청, 2mm의 L-글루타민, 100U/ml의

페니실린, 100 μ g/ml의 스트렙토마이신, 및 10 μ g/ml의 겐타마이신이 첨가된 RPMI 1640 배지에 재현탁한다. RPTI 1640중의 일련의 또는 반-일련의 희석액을 제조한다 (전형적인 6-점 곡선을 위한 5배 희석). 100 μ l의 시험 화합물 또는 대조 화합물, 예컨대 0.01 μ M의 AZT를 96-웰 플레이트의 테스트 웰에 피펫으로 넣는다. 50 μ l의 CEM-SS 세포와 공지된 MOI를 가지는 50 μ l의 바이러스를 각 화합물-함유 웰에 첨가한다. 배지만을 함유한 시약 바탕값 웰과 100 μ l의 RPMI 1640 배지를 함유한 대조 웰, 및 50 μ l의 바이러스를 또한 준비한다.

<253> 플레이트를 37 $^{\circ}$ C에서 및 가습된 CO₂ 인큐베이터에서 6일 동안 인큐베이션한다. 그런 다음 HIV-1 감염된 세포를 화합물과 함께 인큐베이션한다. 6 점 세포 생존성 곡선을 위해 전형적으로 절반의 로그 희석된 화합물을 100 μ M 부터 0.3 μ M까지의 농도로 사용한다. 화합물의 세포독성은 화합물로 처리된 모의-감염된 세포의 생존성의 측정 에 의해 동시에 측정한다. 100% 생존성 대조표준을 위해 화합물이 없는 미감염 세포를 사용한다. 화합물이 없는 감염된 세포를 첨가하여 바이러스 감염에 의한 세포 사망의 100%에 대한 값을 제공한다. 생존 또는 살 수 있는 세포의 수를 CellTiter96[®] 시약 (Promega, Madison, WI)을 사용하여 테트라졸륨-기초 열량측정 방법에 의해 정량한다.

<254> 6b. 초기 단계 바이러스 복제의 억제:

<255> 초기 유전자 Tat 발현을 통하여 바이러스 입자 부착으로부터, 초기 단계의 바이러스 복제에 미치는 화합물의 효과를 CD4-포지티브 LTR- β -갈락토시다제-발현 HeLa (MAGI) 세포 인디케이터 라인을 사용하여 평가한다. β -gal 발현의 수준을 평가하기 위하여 앞서 설명된 이 분석을 변형하여 본 실험실에 채택하였다. β -gal 수준은 양자 검출 분석에 의해 정량하고, 이때 캡시드 형성 억제제로 처리되지 않은 바이러스 감염 세포는 가장 높은 수준의 발현을 나타냈다. 효과적인 캡시드 형성 억제제는 β -gal 발현을 시험된 농도 범위에서 50% 이상 감소하고, 많은 경우 90% 이상 감소한다.

<256> MAGI 세포를 트립신으로 처리하고 트립판 블루 측정 방법을 사용하여 계수한 다음, 예정된 농도 (보통 1×10^5 세포/웰)로 10% FBS 완전 RPMI 1640에 재현탁한다. 세포를 37 $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션한다.

<257> 바이러스를 Pre-MAGI 배지와 20 μ g/웰의 DEAE-텍스트란으로 예정된 MOI/웰, 전형적으로 .01 내지 1로 희석한다.

<258> 분석 플레이트를 다음과 같이 설정한다.

<259> 각 약물을 6 용량에 대해 및 3개를 한 벌로 시험한다. 6 점 곡선을 위해 전형적으로 절반의 로그 희석된 화합물을 100 μ M부터 0.3 μ M까지의 농도로 사용한다.

<260> 각 플레이트는 다음의 대조 웰을 포함한다:

<261> 바이러스 대조표준, 총 200 μ L의 Pre-MAGI 배지와 20 μ g/mL의 DEAE-텍스트란 중에 바이러스와 20 μ g/mL의 텍스트란 숄페이트;

<262> 세포 대조표준, 약물이나 바이러스가 없는 200 μ L의 Pre-MAGI 배지와 20 μ g/mL의 DEAE-텍스트란 중의 세포; 및

<263> 포지티브 대조표준, 100 μ L/웰의 Pre-MAGI 배지와 20 μ g/mL의 DEAE-텍스트란 중의 세포, 50 μ L의 제조된/희석된 바이러스, 및 50 μ L의 공지 활성을 가지는 화합물.

<264> 시험 화합물을 함유한 웰을, 세포로부터 배지를 제거하고, 대신 100 μ L/웰의 Pre-MAGI 배지와 20 μ g/mL의 DEAE-텍스트란으로 대체함으로써 제조한다. 50 μ L의 4 \times 농도 시험 화합물을 각 웰에 첨가한다. 거기에 제조된/희석된 바이러스를 웰당 50 μ L씩 첨가한다. 플레이트(들)를 37 $^{\circ}$ C에서 48시간 동안 인큐베이션한다.

<265> 48시간의 인큐베이션 기간이 지난 후, Gal-스크린 시약을 4 $^{\circ}$ C로부터 제거하고 사용 전에 실온으로 가온한다. 일단 시약이 실온에 도달하면, Gal-스크린 기질을 Gal-스크린 완충액 A 또는 B (매 960 μ L에 대해 40 μ L)로 1:25 로 희석한다.

<266> 시험 화합물 웰, 세포 대조표준, 바이러스 대조표준, 및 포지티브 대조표준을 포함하여 모든 웰로부터 100 μ L의 상층액을 제거하여 버린다. 100 μ L의 Gal-스크린 시약 (Applied Biosystems, Foster City, CA)을 각 웰에 첨가한다.

<267> 플레이트를 실온 (25 $^{\circ}$ C)에서 60 내지 90분 동안 또는 일정한 광방출이 일어날 때까지 인큐베이션한다. 플레이트 (들)를 루미노미터(luminometer)에서 판독하고 0.1 내지 1.0 sec/웰에 대해 측정한다.

산업상 이용 가능성

<268> 본 발명에 의하여 현재 치료법으로는 해결할 수 없는 AIDS 사망률의 개선 및 HIV-1 바이러스에 의한 감염의 비율이 감소 또는 개선되고 질병에 걸린 사람들의 삶의 질을 개선할 수 있는 새로운 치료 화합물 및 방법들이 제공된다.

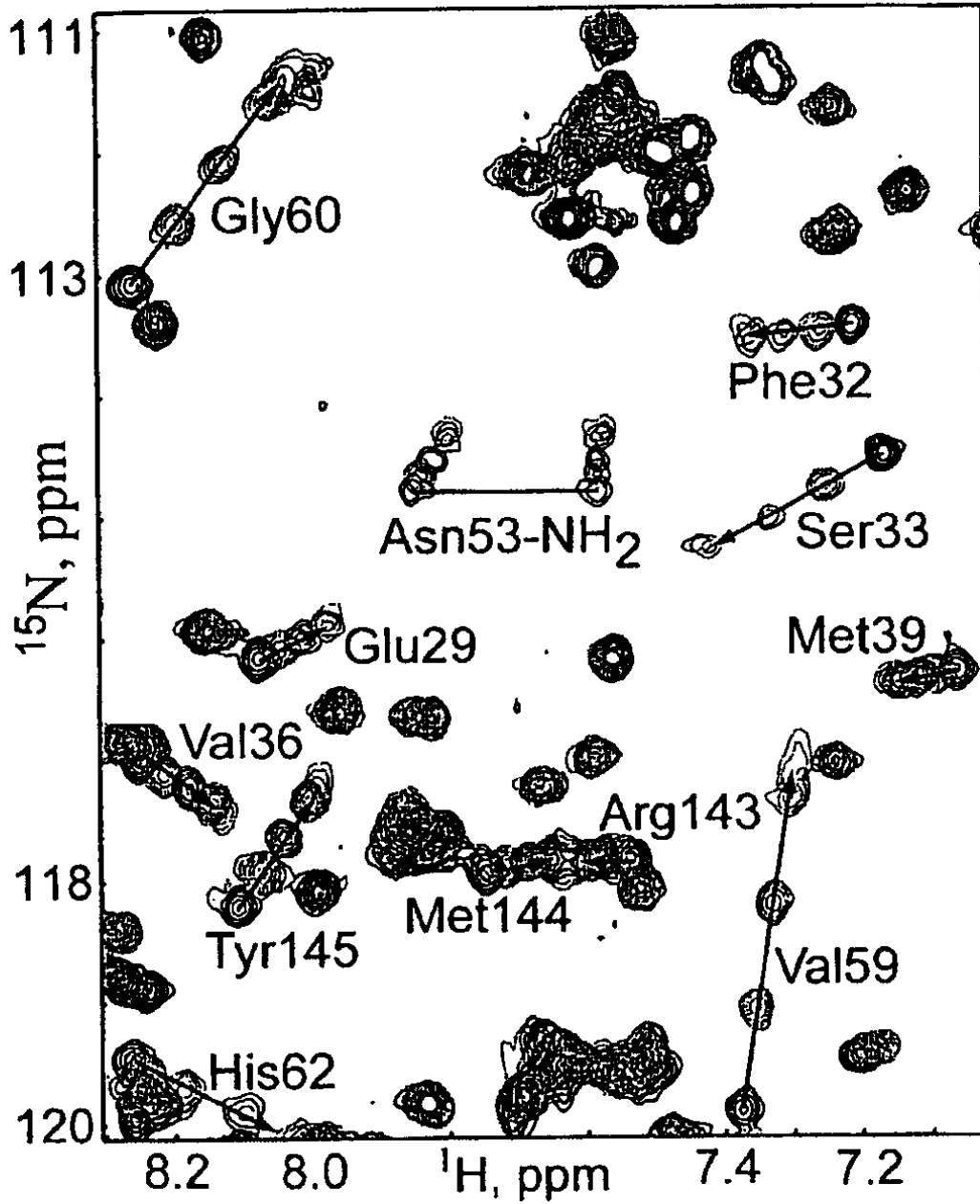
도면의 간단한 설명

<14> 도 1은 CAP-1으로 캡시드를 적정(滴定)할 때 얻어지는 대표적인 ^1H - ^{15}N HSQC NMR 데이터를 도시한다.

<15> 도 2는 K_D 를 측정하기 위하여 사용된, 첨가된 CAP-1의 함수로서의 화학적 쉬프트 변화를 도시한다.

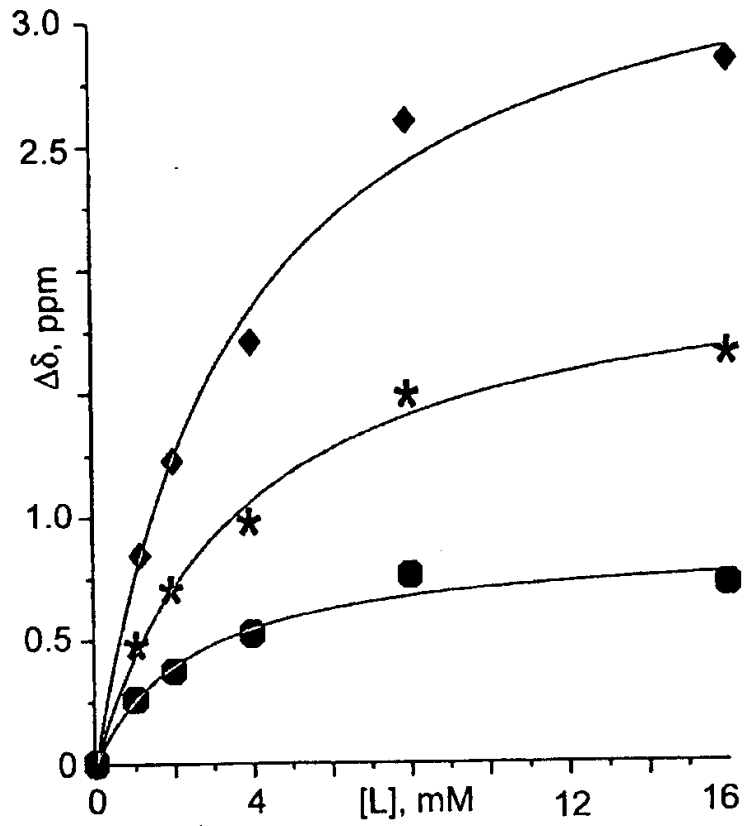
도면

도면1



CAP-1의 ^1H - ^{15}N HSQC 적정

도면2



KD를 측정하기 위하여 사용된, 첨가된 CAP-1의
함수로서의 화학적 쉬프트 변화