



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0086300
(43) 공개일자 2018년07월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/20 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 209/20 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7021125(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년06월02일
심사청구일자 2018년07월20일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7000919
원출원일자(국제) 2016년06월02일
심사청구일자 2018년04월25일
- (85) 번역문제출일자 2018년07월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/035391
- (87) 국제공개번호 WO 2017/019175
국제공개일자 2017년02월02일
- (30) 우선권주장
62/196,671 2015년07월24일 미국(US)
62/305,748 2016년03월09일 미국(US)

- (71) 출원인
뉴링크 제네틱스 코퍼레이션
미국 아이오와주 에임즈 슈트 5100 빌딩 5 에스.
루프 드라이브 2503 (우: 50010-8646)
- (72) 발명자
마우티노 마리오
미국 아이오와주 50010 에임즈 스위트 5100 사우스
루프 드라이브 2503 뉴링크 제네틱스 코퍼레이션 내
- 쿠마 산지브
미국 아이오와주 50010 에임즈 스위트 5100 사우스
루프 드라이브 2503 뉴링크 제네틱스 코퍼레이션 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

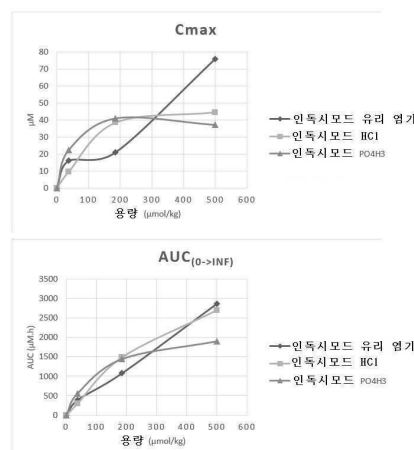
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 1-메틸-D-트립토판의 염 및 프로드러그

(57) 요약

인돌아민-2,3-다이옥시게나제 경로에 의해 매개되는 면역억제 치료가 필요한 환자, 예컨대 암 또는 만성 감염성 질환을 갖는 환자에서 인독시모드의 직접적인 투여에 비해 향상된 인독시모드에 대한 혈장 농도 및 노출을 생성하는, 인독시모드 프로드러그 및 염 화합물, 및 인독시모드의 염 및 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물이 현재 제공된다.

대표도 - 도6



캡슐 형태로 경구 투약 후에 인독시모드 및 그의 염에 대한 Cmax 및 AUC의 용량 의존도

(52) CPC특허분류

A61K 9/48 (2013.01)

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

(72) 발명자

자이푸리 피로즈

미국 아이오와주 50010 에임즈 스위트 5100 사우스
루프 드라이브 2503 뉴링크 제네틱스 코퍼레이션
내

왈도 제시

미국 아이오와주 50010 에임즈 스위트 5100 사우스
루프 드라이브 2503 뉴링크 제네틱스 코퍼레이션
내

포터리 히마

미국 아이오와주 50010 에임즈 스위트 5100 사우스
루프 드라이브 2503 뉴링크 제네틱스 코퍼레이션
내

주앙 홍

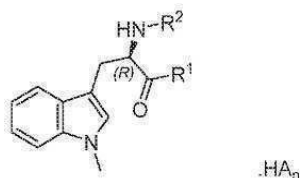
미국 아이오와주 50010 에임즈 스위트 5100 사우스
루프 드라이브 2503 뉴링크 제네틱스 코퍼레이션
내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 2에 따른 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그:

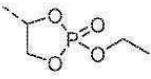


화학식 2

식 중:

(a) R^1 은 $-OH$, $-OC_{2-3}$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OC_{1-3}$ 알킬- R^3 , $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$, $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$, $-OC_{1-6}$ 알킬 R^6 , $-OC_{1-2}$ 알킬- $C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$, 또는 $-OC_{1-2}$ 알킬- $C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$ 이고;

(b) R^2 는 H , $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ 또는 $-C(O)NHR^5$ 이며;

(c) R^3 은 테트라하이드로피란 또는  이고;

(d) R^4 는 H , $-C_{1-5}$ 알킬, $-(CH_2)_{1-2}SH$, C_{1-5} 알킬 SC_{1-5} 알킬, $-C_{1-5}$ 알킬 OC_{1-5} 알킬, $-CH_2-R^6$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 또는 $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ 이며;

(e) R^4 가 H 가 아닐 때, $C^{(S)}$ 및 $C^{(R)}$ 은 각각 S 또는 R 입체화학을 갖는 탄소이고;

(f) R^5 는 H , C_{1-6} 알킬 R^6 또는 R^6 이며

(g) R^6 은 H , 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이되, 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^7 기로 선택적으로 치환되고;

(h) 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ 또는 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 이되, R 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

단, R^2 가 H 일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고, 상기 화합물은 N^a -tert-부톡시카보닐-1-메틸-D-트립토판, 에틸 N^a -벤질-1-메틸-D-트립토판네이트 또는 벤질 N^a -(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트일 수 없으며; 그리고

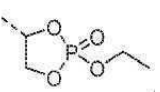
HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산), $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) R^1 은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ 또는 -OC₁₋₃알킬- R^3 이며;

(b) R^2 는 H 또는 -C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 이고,

(c) R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;

(d) R^4 는 H, -C₁₋₅알킬, -(CH₂)₁₋₂SH, -(CH₂)₁₋₃SCH₃, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -CH₂- R^6 , -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ 또는 -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂이며;

(e) R^4 가 H가 아닐 때, C^(S)는 S 입체화학을 갖는 탄소이고;

(f) R^6 은 H, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이되, 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^7 기로 선택적으로 치환되고;

(g) 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂이되, R은 H 또는 C₁₋₄알킬이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고,

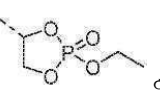
HA_n은 PO₄H₃(인산), SO₄H₂(황산), HCl(염산), HSO₃CH₃(메틸 설포산), C₆H₅SO₃H(벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 프로드러그.

청구항 3

제1항에 있어서,

(a) R^1 은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ 또는 -OC₁₋₃알킬- R^3 이며;

(b) R^2 는 H 또는 -C(O)C^(S)H(NH₂) R^4 이고;

(c) R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;

(d) R^4 는 H, -C₁₋₅알킬, -(CH₂)₂SCH₃, -CH₂- R^6 , -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH 또는 -(CH₂)₁₋₄NH₂이고;

(e) R^4 가 H가 아닐 때, C^(S)는 S 입체화학을 갖는 탄소이고;

(f) R^6 은 H, 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴이되, 상기 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴은 하나의 R^7 기로 선택적으로 치환되며;

(g) 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂이되, R은 H 또는 C₁₋₄알킬이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고;

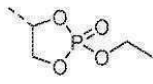
HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설펜산), $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설펜산)의 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 프로드러그.

청구항 4

제1항에 있어서,

(a) R^1 은 -OH, $-OC_{2-3}$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬- R^3 이며;

(b) R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고;

(c) R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;

(d) R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고;

(e) $C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소이며;

(f) R^6 은 페닐이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고;

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설펜산), $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설펜산)의 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 프로드러그.

청구항 5

제1항에 있어서,

(a) R^1 은 $-OC_{2-3}$ 알킬 또는 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 이며,

(b) R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고;

(c) R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 이며;

(d) $C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소이며;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고;

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설펜산) 또는 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설펜산)로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 프로드러그.

청구항 6

다음의 화합물 중 하나를 포함하는 프로드러그:

에틸 N^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트;

에틸 N^a -(*L*-메티오닐)-1-메틸-*D*-트립토판네이트;

2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

N^a -(*L*-류실)-1-메틸-*D*-트립토판;

N^a -(*L*-메티오닐)-1-메틸-*D*-트립토판;

에틸 N^a -(*L*-아이소류실)-1-메틸-*D*-트립토판네이트;

N^a -(*L*-글리실)-1-메틸-*D*-트립토판;

(*S*)-5-아미노-6-(((*R*)-1-카복시-2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산산;

N^a -(*L*-라이실)-1-메틸-*D*-트립토판;

N^a -(*L*-페닐알라닐)-1-메틸-*D*-트립토판;

에틸 N^a -(*L*-글루타민일)-1-메틸-*D*-트립토판네이트;

2-(다이메틸아미노)에틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

(2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다이옥사포스포란-4-일)메틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

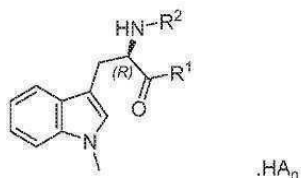
2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

에틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트; 또는

아이소프로필 1-메틸-*D*-트립토판네이트.

청구항 7

하기 화학식 2에 따른 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 약제학적 조성물:

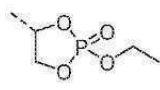


화학식 2

식 중:

(a) R^1 은 $-OH$, $-OC_{2-3}$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OC_{1-3}$ 알킬- R^3 , $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$, $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$, $-OC_{1-6}$ 알킬 R^6 , $-OC_{1-2}$ 알킬, $-C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ 또는 $-OC_{1-2}$ 알킬- $C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$ 이고;

(b) R^2 는 H , $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ 또는 $-C(O)NHR^5$ 이며;

(c) R^3 은 테트라하이드로피란 또는  이고;

(d) R^4 는 H , $-C_{1-5}$ 알킬, $-(CH_2)_{1-2}SH$, C_{1-5} 알킬 SC_{1-5} 알킬, C_{1-5} 알킬 OC_{1-5} 알킬, $-CH_2-R^6$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 또는 $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ 이며;

(e) R^4 가 H 가 아닐 때, $C^{(S)}$ 및 $C^{(R)}$ 은 각각 *S* 또는 *R* 입체화학을 갖는 탄소이고;

(f) R^5 는 H, C_{1-6} 알킬 R^6 또는 R^6 이며

(g) R^6 은 H, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이되, 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^7 기로 선택적으로 치환되고;

(h) 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R) $_2$, -SR, -C(O)OR, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, -C(O)N(R) $_2$, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R) $_2$, -S(O) $_2$ R, -S(O) $_2$ OR, -S(O) $_2$ N(R) $_2$, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R) $_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R) $_2$ 이되, R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고, 상기 화합물은 N^a -tert-부톡시카보닐-1-메틸-D-트립토판, 에틸 N^a -벤질-1-메틸-D-트립토판네이트 또는 벤질 N^a -(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트일 수 없으며; 그리고

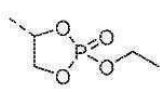
HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산), $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2이다.

청구항 8

제7항에 있어서,

(a) R^1 은 -OH, -OC $_{2-3}$ 알킬, -OCH $_2$ CH(OH)CH $_2$ OH, -O(CH $_2$) $_2$ N(CH $_3$) $_2$ 또는 -OC $_{1-3}$ 알킬- R^3 이며;

(b) R^2 는 H 또는 -C(O)C $^{(S)}$ H(NH $_2$) R^4 이고,

(c) R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;

(d) R^4 는 H, -C $_{1-5}$ 알킬, -(CH $_2$) $_{1-2}$ SH, -(CH $_2$) $_{1-3}$ SCH $_3$, -(CH $_2$) $_{1-3}$ OCH $_3$, -CH $_2$ - R^6 , -CH $_2$ OH, -CH(OH)CH $_3$, -(CH $_2$) $_{1-2}$ C(O)NH $_2$, -(CH $_2$) $_{1-3}$ C(O)OH, -(CH $_2$) $_{1-4}$ NH $_2$ 또는 -(CH $_2$) $_{1-3}$ NC(=NH $_2$)NH $_2$ 이며;

(e) R^4 가 H가 아닐 때, C $^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소이고;

(f) R^6 은 H, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이되, 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^7 기로 선택적으로 치환되고;

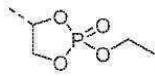
(g) 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R) $_2$, -SR, -C(O)OR, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, -C(O)N(R) $_2$, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R) $_2$, -S(O) $_2$ R, -S(O) $_2$ OR, -S(O) $_2$ N(R) $_2$, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R) $_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R) $_2$ 이되, R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고,

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산), $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서,

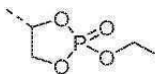
- (a) R^1 은 $-OH$, $-OC_{2-3}$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬- R^3 이며;
- (b) R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고;
- (c) R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;
- (d) R^4 는 H, $-C_{1-5}$ 알킬, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 이고;
- (e) R^4 가 H가 아닐 때, $C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소이고;
- (f) R^6 은 H, 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴이되, 상기 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴은 하나의 R^7 기로 선택적으로 치환되며;
- (g) 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ 또는 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 이되, R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고;

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 및 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서,

- (a) R^1 은 $-OH$, $-OC_{2-3}$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬- R^3 이며;
- (b) R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고;
- (c) R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;
- (d) R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-C^{(S)}H(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고;
- (e) $C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소이며;
- (f) R^6 은 페닐이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고;

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 및 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서,

(e) R^1 은 $-OC_{2-3}$ 알킬 또는 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 이며,

(f) R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고;

(g) R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 이며;

(h) $C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소이며;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고,

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 및 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)로 이루어진 군으로부터 선택된 산이되, 상기 프로드러그가 중성 전하가 되도록 상기 산의 상기 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2인, 약제학적 조성물.

청구항 12

다음의 화합물 중 하나를 포함하는 약제학적 조성물:

에틸 N^a -(*L*-류실)-1-메틸-*D*-트립토판네이트;

에틸 N^a -(*L*-메티오닐)-1-메틸-*D*-트립토판네이트;

2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

N^a -(*L*-류실)-1-메틸-*D*-트립토판;

N^a -(*L*-메티오닐)-1-메틸-*D*-트립토판;

에틸 N^a -(*L*-아이소류실)-1-메틸-*D*-트립토판네이트;

N^a -(*L*-글리실)-1-메틸-*D*-트립토판;

(*S*)-5-아미노-6-(((*R*)-1-카복시-2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산산;

N^a -(*L*-라이실)-1-메틸-*D*-트립토판;

N^a -(*L*-페닐알라닐)-1-메틸-*D*-트립토판;

에틸 N^a -(*L*-글루타민일)-1-메틸-*D*-트립토판네이트;

2-(다이메틸아미노)에틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

(2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다이옥사포스포란-4-일)메틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

2-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)에틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트;

에틸 1-메틸-*D*-트립토판네이트; 또는

아이소프로필 1-메틸-*D*-트립토판네이트.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 고체 캡슐, 정제 또는 알약인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 용해 가능한 캡슐인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2015년 7월 24일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/196,671호 및 2016년 3월 9일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/305,748호에 대한 우선권을 주장하며, 이들의 전문은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 본 발명의 기술분야

[0004] 본 개시내용은 인돌아민-2,3-다이옥시게나제 경로의 저해를 위한 화합물, 특히 인독시모드에 대해 향상된 약동학적 특성을 지니는 인독시모드의 염 및 프로드러그에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 키뉴레닌으로의 트립토판 분해는 형질세포모양 수지상 세포, 태반, 상피 및 종양 세포에 의해 발현된 인돌아민-2,3-다이옥시게나제(IDO1)에 의해 그리고 간 및 종양 세포에 의해 주로 발현된 트립토판-2,3-다이옥시게나제(IDO2)에 의해 매개된다.

[0006] IDO1은 T 세포에 대한 반응 효과기에 대해 무력성(anergy)을 촉발함으로써 그리고 조절 T 세포(Treg)의 분화 및 활성화를 조절함으로써 면역 반응의 조절에서 중요한 역할을 한다. 더 일반적인 관점으로부터, IDO 효소는 IDO 발현의 유도, 환원효소에 의한 효소 활성의 활성화, 활성을 조절하는 번역 후 변형, 단백질 분해 및 저농도의 Trp에 의해 유발되는 신호의 해석 및 전달을 매개하는 단백질, 및 일반적 제어 비억제-2(GCN2) 경로, 아릴 탄화수소 수용체(AhR) 경로, 및 라파마이신의 포유류 표적(mammalian Target Of Rapamycin: mTOR) 경로에 통합된 이화작용 스트레스 센서를 포함하는 Trp 분해대사산물의 존재[총괄적으로 키뉴레닌(Kyn)으로서 알려짐]를 포함하는, IDO 활성화에 따른 면역억제 기능을 조절하기 위해 직접적으로 또는 간접적으로 기여하는 모든 단백질을 포함하는 경로에 연루된다. 중심에 IDO가 있는 통합된 하류 조절 경로의 이런 개념은 다수의 연구 그룹에 의해 다중 모델 시스템에 대해 연구로부터 알려졌고, 이런 개념은 IDO 경로가 유도되는 방법, IDO가 하류 효과를 발휘하는 방법, 및 IDO를 직접적으로 표적화하거나 또는 IDO 경로의 다른 성분을 표적화하는 IDO 경로 저해제의 작용 메커니즘을 이해하는 데 굉장히 중요할 수 있다[1, 2].

[0007] 따라서, IDO1 효소 활성의 직접적인 약학적 저해 또는 IDO1 효소를 활성화하는 상류 인자의 저해 또는 IDO1 효소 활성의 하류 효과의 저해는 효과기 T 세포의 무력성 방지, 무력성 효과기 T 세포의 재활성화, 조절 T 세포 활성화의 방지, Treg의 전염증 TH17 세포로의 표현형 전환 촉진 및 면역억제 수지상 세포의 면역자극 수지상 세포로의 표현형 재프로그래밍의 촉진을 수반할 수 있는 다중 메커니즘에 의해 면역 반응을 자극하여야 한다.

[0008] 이런 이유로, IDO의 수많은 효소 저해제가 기재되었고, IDO 관련 질환, 예컨대 암 및 감염성 질환을 치료 또는 예방하기 위해 개발 중에 있다. 경쟁적 또는 비경쟁적 저해제로서 IDO 효소 활성을 저해하는 수많은 분자는 문헌에, 예를 들어, 특허 출원 WO2012142237, WO2014159248, WO2011056652, WO2009132238, WO2009073620, WO2008115804, WO 2014150646, WO 2014150677, WO 2015002918, WO 2015006520, WO 2014141110, WO 2014/186035, WO 2014/081689, 미국 특허 제7714139호, 미국 특허 제8476454호, 미국 특허 제7705022호, 미국 특허 제8993605호, 미국 특허 제8846726호, 미국 특허 제8951536, 미국 특허 제7598287호에 기재되어 있다.

[0009] 전임상 모델에서 연구된 첫 번째 IDO 경로 저해제 중 하나는 마우스에서의 동종이계 태아의 면역 의존적 거부[3] 및 화학요법 및 방사선요법의 항종양 활성의 면역 의존적 향상[4]을 매개하는 것으로 나타난 거울상체의 라세미 혼합물인 1-메틸-DL-트립토판(LmT)이었다. 이들 거울상체 중 각각의 하나는 상이한 생물학적 특성을 나타낸다. 1-메틸-L-트립토판(LlMT)은 정제된 재조합 IDO1 효소를 이용하는 무세포 분석에서, 그리고 INF γ 로 처리된 종양 세포에서 또는 이중성 프로모터의 제어 하에 IDO1을 암호화하는 발현 벡터에 의해 형질감염된 종양 세포주에서 IDO1 효소 활성($K_i=34 \mu M$, [5])을 저해하는 것으로 나타난 반면, D 이성질체(인독시모드)는 이런 유형의 분석에서 효소 활성을 저해하지 않는다[6]. 그렇더라도, 이성질체는 둘 다 IDO+ 자극 세포로서 수지상 세포를 이용하는 MLR 분석에서, 또는 IDO+ 종양 배출(draining) 림프절로부터 단리된 DC를 이용하는 상충적 항원-의존적 T 세포 증식 분석에서 T 세포 증식을 회복시킬 수 있다[6]. 이런 분석 유형에서, IDO+ DC가 존재하는 경우, T 세포는 증식되지 않는다. 그러나, 이들 저해제에 의한 IDO 경로의 저해는 T 세포의 증식 능력을 회복시킨다. 흥미롭게도, 이성질체는 둘 다 이 분석에서 상이한 효능을 나타내며, 인독시모드는 LlMT($EC_{50}=80$ 내지 $100 \mu M$) 또는 라세미 혼합물(80 내지 $100 \mu M$)보다 더 강력하다($EC_{50}=30 \mu M$)[6]. 게다가, 인독시모드는 다른 분석 유형에서 효소 활성의 저해를 나타내지 않는다는 사실에도 불구하고, 이는 감소된 Trp 분해 및 Kyn 합성에서

알 수 있는 바와 같이 이런 공동 배양 분석에서 효소 활성의 저해를 나타낸다.

- [0010] 다소 곤혹스러운 문제는 인독시모드가 시험관내 IDO1 효소 활성의 저해를 나타내지 않는다는 사실이지만, 어떻게든 생체내 또는 세포 기반 분석에서 IDO1 저해의 생물학적 결과를 모방한다. 다수의 연구실로부터의 실험 증거는 인독시모드가 IDO1 경로 저해에 참여한다는 결론을 지적한다. 이것이 일어나는 몇몇 가능한 메커니즘은 다음과 같다: 1) IDO1의 아이소폼의 저해, 2) IDO2의 저해, 3) 인독시모드-유래 대사산물의 대안의 형태, 4) 인독시모드의 L1mT로의 라세미화, 5) Trp 수송의 저해, 6) 인독시모드-tRNA 복합체의 형성에 의한 GCN2 경로의 저해, 7) Trp 센싱에 수반된 효소, 예컨대 WARS1 또는 WARS2의 저해, 8) 아미노산 결핍 유도 스트레스의 조건 하에 자가소화작용의 변형 또는 9) 아미노산 결핍 조건 하에서 mTOR을 비활성화시키는 우회 메커니즘[7]. 이들 메커니즘은 반드시 상호 배타적이지 않으며, 지금까지 현재의 실험 데이터와 양립 가능하다. 이들 생물학적 메커니즘이 인독시모드의 생물학적 활성을 초래하는 것을 밝히기 위해 추가적인 연구가 필요하다.
- [0011] 생체내 및 시험관내 면역억제를 완화시키기 위한 인독시모드의 생물학적 활성은 무린 전임상 모델에서 몇몇 실험실에서 수행된 연구에 의해 뒷받침된다. 인독시모드는 다음의 생물학적 분석에서 활성을 입증하였다:
- [0012] 1. 화학요법과 조합하여, 인독시모드는 이소성 흑색종, 결장 및 폐 종양의 동물 모델에서, 그리고 정위 및 자발성 유방 종양 모델에서 항종양 효과를 입증한다. 인독시모드의 항종양 효과는 누드 및 IDO1-KO 마우스에서 상실된다[6].
- [0013] 2. 인독시모드는 생체내 성숙 Treg의 활성화 과정을 방지하고, Treg의 전염증 TH17-유사 T 세포로의 시험관내 및 생체내 분화를 용이하게 할 수 있다[8, 9].
- [0014] 3. 종양 백신접종 프로토콜에서, 두 상이한 항종양 백신과 인독시모드와의 조합은 자발성 항종양 효과에 의해 더 높은 비율의 Treg 세포를 TH17-유사 T 세포로 전환시키는 데 효과적이었다[9].
- [0015] 4. 흑색종 모델에서, 항-CTLA4(이필리무맵)와 인독시모드의 조합은 상승적 항종양 효과를 초래한다[10].
- [0016] 5. 생체내, 인독시모드는 이식 가능한 흑색종 및 이식 가능한(4T1) 그리고 자발성(mmTV-neu) 유방암의 마우스 모델에서 시험할 때, 사이클로포스파마이드, 파클리탁셀 또는 겐시타빈을 이용하는 화학면역요법에서 항암제로서 더 효능이 있었다[6].
- [0017] 6. IDO1은 또한 GCN2에 의존하는 메커니즘을 통해 Trp의 결핍과 Trp 분해대사산물의 존재의 조합 효과에 의한, 나이브 CD4 T 세포의 Treg로의 분화에 연루되었다[11, 12]. 이 전환은 인독시모드의 존재 하에 생체 내에서 방해된다.
- [0018] 7. 유사하게, IDO+ pDC는 또한 Treg 집단에서 무손상 GCN2 경로에 필요한 생체내 성숙 Treg의 활성화에서 연구되었다. 이 현상은 과량의 Trp에 의해 또는 인독시모드에 의해 방지될 수 있다[8].
- [0019] 8. 성숙 Treg 세포의 활성화를 방지하는 것에 추가로, 인독시모드는 시험관내 및 생체내에서 억제 FoxP3⁺ Treg의 전염증 TH17 세포로의 전환을 매개할 수 있다. Treg의 TH17 세포로의 이런 전환은 pDC 내에서 항원의 존재 또는 B7의 맞물림, 및 pDC 내 기능성 IDO1 및 GCN2의 존재가 필요하였다. 인독시모드는 IDO1 또는 GCN2 유전자 절제의 표현형 결과를 모방할 수 있고[9], 따라서 IDO 경로의 저해에서 그의 역할을 뒷받침한다.
- [0020] 9. IDO1-KO 마우스 또는 또는 IDO1-KO 마우스로부터 유래된 pDC를 이용하는 항종양 및 면역학적 연구는 인독시모드의 유리한 효과가 기능성 IDO1이 없는 유전자 배경과 관련하여 상실된다는 것을 입증하였다[6]. 특히, IDO1-KO 마우스는 화학요법과 조합하여 인독시모드에 의한 치료에 민감하지 않은 종양이 발생한 것을 관찰하였다. 추가적으로, IDO1-KO 마우스의 종양 배출 림프절로부터 유래된 pDC는 IDO(-) APC와 동일한 정도로 배양물 내 T 세포의 증식을 자극할 수 있다. 이들 관찰은 인독시모드의 약학적 표적으로서의 IDO1의 유전적 확인으로서 해석되었다. 그러나, 이는 또한 IDO 경로 내의 일부 다른 작용 지점을 차단하는 인독시모드로서 해석될 수 있었다.
- [0021] 10. 인독시모드의 투여에 의해 이루어진 항종양 및 면역학적 관찰은 또한 다른 잘 기록된 IDO1 저해제(즉, 시험관내 및 세포 기반 분석에서 IDO1의 효소 활성을 저해하는 분자), 예컨대 5-Br-브라시닌, 메나다이온, 메틸-티오하이드란토인-트립토판, 및 페닐이미다졸의 유사체(비공개)의 투여에 의해 재현되었고, 이에 의해 약학적 표적으로서 IDO1 경로를 입증하였다[4, 13, 14].
- [0022] 11. 전임상 동물 모델에서, 인독시모드의 생체내 약력학적 효과는 주로 종양 배출 림프절에서 보이는데, 여기서 효과는 CD8⁺ 세포의 활성화 및 증식, FoxP3⁺ Treg 수의 감소, 면역자극 T 세포(CD40L⁺)에 대한 Treg(CD40L

$^{-}$)의 재프로그래밍 및 $CD11c^{+}/CD80/86^{-}$ 로부터 $CD80/86^{+}$ 표현형까지 IDO^{+} 항원 제시 세포의 재프로그래밍으로서 보인다.

[0023] 이런 이유로, 암 적응증에 대한 인간 임상 시험에서 인독시모드를 연구 중에 있다. 인독시모드는 상이한 화학치료제 및 생물학적 면역치료제, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 겐시타빈, Nab-파클리탁셀, 테모졸로마이드, 이필리무맙, 시플루셀-T, 또는 백신과 조합하여 몇몇 암 적응증에서 연구 중에 있다.

[0024] 인독시모드는 바람직한 약동학적(PK) 프로파일(T_{max} : 대략 3시간; 반감기: 대략 10시간) 및 우수한 안전 프로파일에 의해 경구로 생체 이용가능하다. 환자에서의 약동학적 연구는 최대 혈장 농도(C_{max}) $15 \mu M$ 및 약물 노출($AUC_{(0-last)}$) 수준 대략 $100 \mu M.h$ 와 함께 인독시모드가 $800mg/용량$ 까지의 용량으로 선형 PK 프로파일을 나타낸다는 것을 입증하였다. 그러나, $800mg/용량$ 초과로 $2000mg/용량$ 까지 용량을 증가시키는 것은 C_{max} 또는 약물 노출의 선형 또는 비례적 증가를 초래하지 않으며, 따라서 이 연구 약물의 치료 활성을 잠재적으로 제한한다.

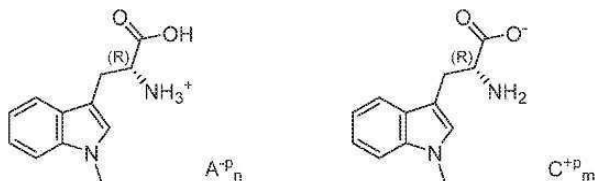
[0025] 혼합-림프구 반응(MLR) T 세포 증식 분석은 IDO^{+} 환경에 있는 T세포가 $30 \mu M$ 보다 더 높은 인독시모드 농도에서 그들의 증식 능력의 대략 50%를 회복한다는 것을 나타낸다. 무린 항종양 실험은 마우스에 $3mg/ml$ (대략 $500mg/kg$ /일)의 음용수 중의 인독시모드와 함께 투약할 때, 또는 $200mg/kg$ bid로 경구로 투약할 때 인독시모드의 생물학적 효과가 관찰되는데, 이것이 $20 \mu M$ 보다 더 높은 C_{max} 및 $300 \mu M.h$ 보다 더 큰 노출을 초래한다는 것을 나타낸다. 이런 이유로, 인간 임상 시험에서 C_{max} 및 인독시모드에 대한 노출을 증가시키는 것이 바람직하며, 따라서 그들은 치료 활성에 필요한 수준에 도달될 수 있다. 그러나, 이 약물의 비선형 약동학적 프로파일은 이는 환자에게 주어지는 용량을 증가시킴으로써 해결될 수 있다는 것을 가능하게 하지 않는다.

[0026] 상기 언급된 이유로, 본 발명자들은 상이한 형태의 인독시모드의 상이한 제형, 예컨대 스프레이 건조 분산물 또는 염 또는 인독시모드 프로드러그가 인독시모드에 대한 최대 농도 및 노출을 증가시키는 수준으로 용해도 및 흡수율을 증가시키거나 또는 혈액 클리어런스를 감소시키는지의 여부를 연구하였다. 게다가, 본 발명자들은 경구로 그리고 알약(캡슐 또는 정제) 투약 제형으로 투여될 때, 노출의 매개변수 증가를 초래할 수 있는 프로드러그 및 그의 염을 찾았다.

[0027] 이들 연구 결과는 소수의 선택된 프로드러그가 노출 매개변수의 증가를 초래하고, 시험관내 용해도 및 생체내 노출의 증가가 경구 투여 시 소수의 인독시모드 염에 의해 달성될 수 있다는 것을 나타내었다.

발명의 내용

[0028] 일 양상에서, 본 발명은 화학식 1a 및 1b에 따르는 화합물을 포함하는 화합물 및 약제학적 조성물을 기재한다:



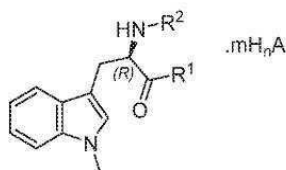
화학식 1a

화학식 1b

[0029]

[0030] 식 중, A^p_n 은 무기 또는유기 음이온이고, C^+p_m 은 본 명세서에 나타낸 바와 같은 무기 양이온이다.

[0031] 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 (2)에 따른 화합물을 포함하는 화합물 및 약제학적 조성물을 포함한다:



화학식 2

[0032]

- [0033] 식 중, R^1 , R^2 및 mH_nA 는 본 명세서에 나타낸다.
- [0034] 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기를 제공한다:
- [0035] a) 유리 염기로서 제형화된 인독시모드의 등물 용량의 투여에 비해 대상체에 대한 경구 투여 후에 1-메틸-D-트립토판(인독시모드)에 대해 상승된 노출 및 최대 농도를 초래하는 화학식 1a, 1b 또는 화학식 2의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0036] b) 인돌아민-2,3-다이옥시게나제 경로의 활성 조절이 필요한 대상체에서 인돌아민-2,3-다이옥시게나제 경로의 활성을 조절하기 위한 화학식 1a, 1b 또는 2의 화합물을 포함하는 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 충분한 양의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0037] c) 암 치료가 필요한 대상체에서 암 치료를 위한 화학식 1a, 1b 또는 2의 화합물을 포함하는 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 충분한 양의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0038] d) 암과 관련된 종양 특이적 면역억제의 치료가 필요한 대상체에서 암과 관련된 종양 특이적 면역억제를 치료하기 위한 화학식 1a, 1b 또는 2의 화합물을 포함하는 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 충분한 양의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0039] e) 감염성 질환(예를 들어, HIV-1 감염, 인플루엔자)과 관련된 면역억제의 치료가 필요한 대상체에서 감염성 질환과 관련된 면역억제를 치료하기 위한 화학식 1a, 1b 또는 2의 화합물을 포함하는 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 충분한 양의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1은 유리 염기로 그리고 그의 염산염 형태로 XRPD 스펙트럼을 도시한 도면.
- 도 2는 인독시모드 염산염의 열 중량 측정(TGA) 및 시차주사 열량측정법(DSC) 분석을 도시한 도면.
- 도 3은 유리 염기로 그리고 그의 인산염 형태로 XRPD 스펙트럼을 도시한 도면.
- 도 4는 인독시모드 인산염의 열 중량 측정(TGA) 및 시차주사 열량측정법(DSC) 분석을 도시한 도면.
- 도 5는 다양한 용매 용액 및 모의 생물학적 유체 중에서 인독시모드 및 그의 염의 측정된 용해도 프로파일 대 pH를 도시한 도면.
- 도 6은 경구 캡슐 형태로 래트에게 주어진 인독시모드의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 노출(AUC_{0-inf}) 대 인독시모드, 인독시모드 염산염 또는 인독시모드 인산염의 몰 용량을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

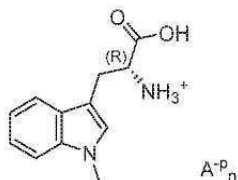
- [0041] 인독시모드(1-메틸-D-트립토판, D1mT)는 표준 및 실험적 화학치료제 및 면역조절제 및 활성 면역요법과 조합된, 다중 암에 대한 몇몇 인간 임상 시험에서 시험 중인 인돌아민-2,3-다이옥시게나제(IDO) 경로의 연구용 저해제이다.
- [0042] IDO^+ 수지상 세포의 존재 하에서, $CD8^+$ 효과기 T 세포는 무력성이 되며, 증식할 수 없다. 게다가, 조절 T 세포($CD4^+ CD25^+ FoxP3^+$)는 IDO^+ DC의 존재 하에 활성화되고, 종양 또는 바이러스 항원에 대해 전신 면역억제를 매개할 수 있게 되었다. 인독시모드는 이들 과정을 반전시켜서 효과기 T 세포가 증식할 수 있게 하고, Treg의 TH17 헬퍼-유사 표현형으로의 재프로그래밍을 지시할 수 있다. 시험관내 분석에서, 이들 효과는 대략 $30 \mu M$ 의 EC_{50} 으로 인독시모드에 의해 매개된다[6]. 전임상 무린 종양 모델에서, 항종양 효과, 효과기 T 세포의 자극 및 배출 림프절에서 Treg의 재프로그래밍은 $300 \mu M.h$ 초과 노출로 대략 $500mg/kg$ 의 1일 용량을 필요로 한다.
- [0043] $200mg$ 내지 $2000mg/용량$ 범위의 경구 용량에서 인간 약동학적 실험은 약동학적 매개변수 C_{max} 및 노출(AUC_{0-inf})이 대략 $800mg/용량$ 범위까지 용량을 선형으로 증가시키는 것으로 나타났다. 이들 용량에서, 혈장 중의 C_{max} 는 평균 대략 $15 \mu M$ 에 도달되고, AUC_{0-inf} 는 대략 $100 \mu M.h$ 에 도달된다. C_{max} 및 AUC 매개변수는 $2000mg/용량$ 까지의 더 고

용량에서 해당 값 초과로 유의하게 증가되지 않는다. 따라서, 류린 모델에서 면역조절 및 항종양 치료 효과를 생성하는 것과 비슷한 인독시모드 농도 및 노출 수준을 달성하기 위해, C_{max} 및 인독시모드의 노출 수준을 증가시키는 데 유용할 것이다.

[0044] 본 발명은 등몰 용량의 인독시모드의 경구 투여에 비해 경구 투여 시 인독시모드의 더 높은 노출 및 최대 혈청 농도를 생성하는 화학식 1a, 1b 및 화학식 2의 화합물을 기재한다.

[0045] **인독시모드의 염**

[0046] 일 실시형태에서, 인독시모드의 염이 개시된다. 일 실시형태에서, 염은 하기 화학식 1a에 따른 구조를 가진다:



화학식 1a

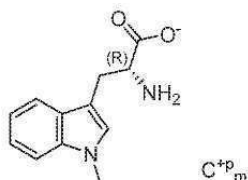
[0047]

[0048] 식 중, A^{p_n} 은 이온화 상태 $-p$ 에서 무기 또는 유기 음이온이다. 일 실시형태에서, 음이온은 분자의 전하 중성을 보장하는 화학량론적 비 n 으로 존재한다.

[0049] 일 실시형태에서, 음이온 A^{p_n} 은 염화물, 인산염, 황산염, 메실산염, 베실산염, 아세트산염, 아스코브산염, 아스파르트산염, 글루탐산염, 글루타르산염, 락트산염, 말레산염, 말론산염, 옥살산염, 숙신산염, 푸마르산염, 타르타르산염 및 시트르산염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 음이온은 얻어진 염이 중성 전하가 되도록 화학량론적 비 n 으로 존재한다. 따라서, 일 실시형태에서, 전하 중성의 화학량론적 조건이 충족되도록, 음이온은 p 가 -1 , -2 또는 -3 인 이온화 상태를 가지고, n 이 각각 1 , $1/2$ 또는 $1/3$ 인 화학량론적 비로 존재한다. 일 실시형태에서, 인산염은 HPO_4^{-2} 이고, HPO_4^{-2} 는 n 이 0.5 인 화학량론적 비로 존재한다. 일 실시형태에서, 인산염은 HPO_4^{-} 이고, HPO_4^{-} 는 n 이 1 인 화학량론적 비로 존재한다. 일 실시형태에서, 황산염은 SO_4^{-2} 이고, SO_4^{-2} 는 n 이 0.5 인 화학량론적 비로 존재한다. 일 실시형태에서, 메실산염은 $CH_3SO_3^{-}$ 이고, $CH_3SO_3^{-}$ 는 n 이 0.5 인 화학량론적 비로 존재한다.

[0050] 다른 실시형태에서, 음이온 A^{p_n} 은 n 이 1 인 화학량론적 비에서 Cl^{-} 이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 음이온 A^{p_n} 은 n 이 1 인 화학량론적 비에서 Cl^{-} 이고, 결정질 형태는 형태 1의 무수 아이소폼이다.

[0051] 일 실시형태에서, 염은 하기 화학식 1b에 따른 구조를 가진다:



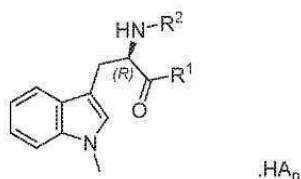
화학식 1b

[0052]

[0053] 식 중 C^{+p_m} 은 이온화 상태 $+p$ 에서 양이온이다. 일 실시형태에서, 양이온은 분자의 전하 중성을 보장하는 화학량론적 비 m 으로 존재한다. 일 실시형태에서, C^{+p_m} 은 Li^{+} , Na^{+} , K^{+} , Mg^{+2} 및 Ca^{+2} 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, p 가 $+1$ 일 때, m 은 1 이고, p 은 $+2$ 일 때, m 은 $1/2$ 이다.

[0054] **인독시모드 프로드러그**

[0055] 일 실시형태에서, 인독시모드의 프로드러그가 개시된다. 일 실시형태에서, 유리 염기 또는 염 형태의 프로드러그의 구조는 하기 화학식 2로 제공된다:

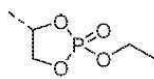


화학식 2

[0056]

[0057] 일 실시형태에서, R¹은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OC₁₋₃알킬-R³, -NHC^(S)HR⁴(COOH), -NHC^(R)HR⁴(COOH), -OC₁₋₆알킬R⁶, -OC₁₋₂알킬-C^(S)H(NH₂)(COOH) 또는 -OC₁₋₂알킬-C^(R)H(NH₂)(COOH)이다. 일 실시형태에서, R¹은 -NHC^(S)HR⁴(COOCH₃) 또는 -NHC^(R)HR⁴(COOCH₃)이다.

[0058] 일 실시형태에서, R²는 -H, -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴, -C(O)C^(R)H(NH₂)R⁴, -C(O)CH₂C^(S)H(NH₂)-C(O)OCH₃, -C(O)OR⁵ 또는 -C(O)NHR⁵이다.



[0059] 일 실시형태에서, R^3 은 테트라하이드로피란 또는 이다.

[0060] 일 실시형태에서, R⁴는 -H, -C₁₋₅알킬, -(CH₂)₁₋₂SH, -C₁₋₅알킬SC₁₋₅알킬, -C₁₋₅알킬OC₁₋₅알킬, -CH₂-R⁶, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂, 또는 -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂이다.

[0061] 일 실시형태에서, R^4 가 아닐 때, $C^{(S)}$ 및 $C^{(R)}$ 는 각각 S 또는 R 입체화학을 갖는 탄소이다.

[0062] 일 실시형태에서, R⁵는 -H, C₁₋₆알킬R⁶, 또는 R⁶이다. 일 실시형태에서, R⁶은 -H, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R⁷ 기로 선택적으로 치환된다.

[0063] 일 실시형태에서, 각각의 R⁷은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂이 되. R은 H 또는 C₁₋₄알킬이다.

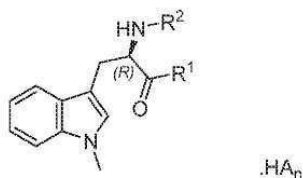
[0064] 화학식 2의 프로드러그의 일부 실시형태에서, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없다.

[0065] 더 나아가, 모든 실시형태에서, 프로드러그는 N^a-tert-부톡시카보닐-1-메틸-D-트립토판, 에틸 N^a-벤질-1-메틸-D-트립토판에이트, 또는 벤질 N^a-(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판에이트일 수 없다.

[0066] 일 실시형태에서, HA_n은 산이다. 일 실시형태에서, 산 HA_n은 PO₄H₃(인산), SO₄H₂(황산), HCl(염산), HSO₃CH₃ (메틸 설포산), C₆H₅SO₃H(벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0067] 일 실시형태에서, 얻어진 프로드러그가 중성 전하가 되도록 산 HA_n 은 화학량론적 비 n 으로 존재한다. 따라서, 일 실시형태에서, 프로드러그는 중성 전하가 되도록 산 HA_n 의 화학량론적 비 n 은 0, 0.5, 1 또는 2이다.

[0068] 본 발명은 또한 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 제공한다. 일 실시형태에서, 인독시모드의 프로드러그는 하기 화학식 2의 화합물로 나타낸다:



화학식 2

[0069]

[0070]

식 중

[0071]

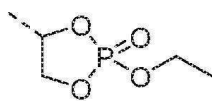
R^1 은 $-OH$, $-OC_{2-3}$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OC_{1-3}$ 알킬- R^3 , $-NHC^{(S)}HR^4(COOH)$, $-NHC^{(R)}HR^4(COOH)$, $-OC_{1-6}$ 알킬 R^6 , $-OC_{1-2}$ 알킬, $-C^{(S)}H(NH_2)(COOH)$ 또는 $-OC_{1-2}$ 알킬- $C^{(R)}H(NH_2)(COOH)$ 이고;

[0072]

R^2 는 $-H$, $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)C^{(R)}H(NH_2)R^4$, $-C(O)CH_2C^{(S)}H(NH_2)-C(O)OCH_3$, $-C(O)OR^5$ 또는 $-C(O)NHR^5$ 이며,

[0073]

R^3 은 테트라하이드로피란이거나, 또는



이고;

[0074]

R^4 는 H , $-C_{1-5}$ 알킬, $-(CH_2)_{1-2}SH$, C_{1-5} 알킬 SC_{1-5} 알킬, $-C_{1-5}$ 알킬 OC_{1-5} 알킬, $-CH_2-R^6$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 또는 $-(CH_2)_{1-3}NC(=NH_2)NH_2$ 이며;

[0075]

R^4 가 $-H$ 가 아닐 때, $C^{(S)}$ 및 $C^{(R)}$ 은 각각 S 또는 R 입체화학을 갖는 탄소를 나타내며; R^5 는 $-H$, C_{1-6} 알킬 R^6 이고;

[0076]

R^6 은 H , 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이되, 이러한 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^7 기로 선택적으로 치환되며;

[0077]

각각의 R^7 은 할로젠, 사이아노, 나이트로, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)OR$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$ 또는 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0078]

R 은 $-H$ 또는 C_{1-4} 알킬이며;

[0079]

단, R^2 가 $-H$ 일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고, 화합물은 하기 일 수 없다:

[0080]

N^a -tert-부톡시카보닐-1-메틸-D-트립토판

[0081]

에틸 N^a -벤질-1-메틸-D-트립토판네이트

[0082]

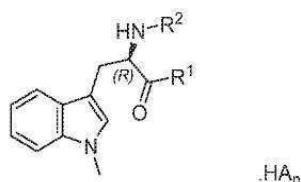
벤질 N^a -(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트

[0083]

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산), $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이고; n 은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

[0084]

다른 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물에 의해 나타낸 바와 같은 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 제공한다:



화학식 2

[0085]

[0086] 식 중, R¹은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 또는 -OC₁₋₃알킬-R³이며,

[0087] R²는 H 또는 -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴이고,

[0088] R³은 테트라하이드로피란이거나, 또는 이며;

[0089] R⁴는 H, -C₁₋₅알킬, -(CH₂)₁₋₂SH, -(CH₂)₁₋₃SCH₃, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -CH₂-R⁶, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ 또는 -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂이며;

[0090] R⁴가 H가 아닐 때, C^(S)는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내고;

[0091] R⁶은 H, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이되, 이러한 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R⁷ 기로 선택적으로 치환되며;

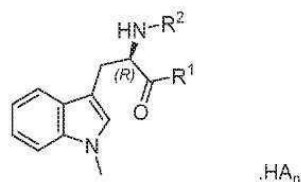
[0092] 각각의 R⁷은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂이고;

[0093] R은 H 또는 C₁₋₄알킬이며;

[0094] 단, R²가 H일 때, R¹은 -OH일 수 없고;

[0095] HA_n은 PO₄H₃(인산), SO₄H₂(황산), HCl(염산), HSO₃CH₃(메틸 설포산), C₆H₅SO₃H(벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이고; n은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

[0096] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물에 의해 나타낸 바와 같은 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 제공한다:



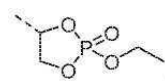
화학식 2

[0097]

[0098] 식 중

[0099] R¹은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ 또는 -OC₁₋₃알킬-R³이며,

[0100] R²는 H 또는 -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴이고,



[0101] R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이거나;

[0102] R^4 는 H, $-C_{1-5}$ 알킬, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 이며,

[0103] R^4 가 -H가 아닐 때, $C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내고;

[0104] R^6 은 -H, 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴이되, 이러한 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴은 하나의 R^7 기로 선택적으로 치환되며;

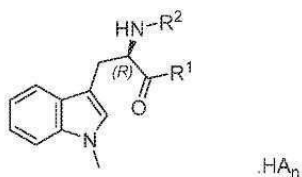
[0105] R^7 은 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂로부터 선택되고;

[0106] R은 -H 또는 C_{1-4} 알킬이며;

[0107] 단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고;

[0108] HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl(염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 또는 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)의 군으로부터 선택된 산이며; n 은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

[0109] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물에 의해 나타낸 바와 같은 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 제공한다:



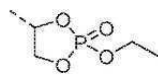
화학식 2

[0110]

[0111] 식 중

[0112] R^1 은 -OH, $-OC_2-3$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬- R^3 이며,

[0113] R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고,



[0114] R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;

[0115] R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C^{(S)}H(CH_3)_3CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3C(O)OH$, 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고;

[0116] $C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내며;

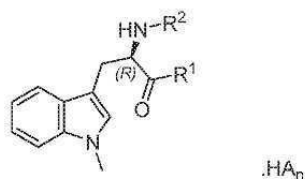
[0117] R^6 은 페닐이고;

[0118] 단, R^2 가 H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고;

[0119] HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl(염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 및 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)로 이루어진 군으로부터 선택된 산이며; n 은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

[0120] 가장 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물에 의해 나타낸 바와 같은 유리 염기 또는 염 형태의

인독시모드의 프로드러그를 제공한다:



화학식 2

식 중

R^1 은 $-OC_2-3$ 알킬 또는 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 이며,

R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고,

R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 이며;

$C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내며,

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고,

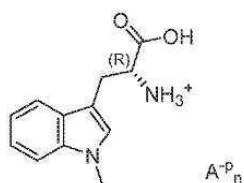
HA는 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 또는 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)의 군으로부터 선택된 산이며; n 은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

바람직한 실시형태에서, 본 발명은 표 1에 나타난 화학식 2의 화합물로 나타낸 바와 같이 인독시모드의 프로드러그를 그들의 유리 염기로 또는 약제학적으로 적합한 염으로서 제공한다.

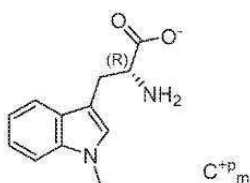
일 실시형태에서, 프로드러그는 실질적으로 다음의 화합물 중 적어도 하나를 포함한다: (i) 에틸 N^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트; (ii) 2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트; (iii) N^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판; (iv) 에틸 N^a -(L-아이소류실)-1-메틸-D-트립토판네이트; (v) N^a -(L-글리실)-1-메틸-D-트립토판; (vi) (S)-5-아미노-6-(((R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산산; (vii) N^a -(L-라이실)-1-메틸-D-트립토판; (viii) N^a -(L-페닐알라닐)-1-메틸-D-트립토판; (ix) 에틸 N^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트; (x) 2-(다이메틸아미노)에틸 1-메틸-D-트립토판네이트; (xi) (2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다이옥사포스포란-4-일)메틸 1-메틸-D-트립토판네이트; (xii) 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸 1-메틸-D-트립토판네이트; (xiii) 에틸 1-메틸-D-트립토판네이트; (xiv) 아이소프로필 1-메틸-D-트립토판네이트; (xv) N^a -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판; 또는 (xvi) 에틸 N^a -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트.

인독시모드 염 및 프로드러그의 약제학적 조성물

일 양상에서, 본 발명은 화학식 1a 및 1b의 화합물로 나타내는 인독시모드의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

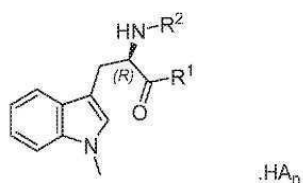


화학식 1a

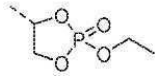


화학식 1b

- [0134] 식 중 A_n^- 은 무기 또는 유기 음이온이고, C_m^{+p} 은 분자 전하 중성을 보장하는 이온화 상태로 그리고 화학량론적 비에서의 무기 양이온이다.
- [0135] 제1 양상의 제2 실시형태에서, 본 발명은 화학식 1a의 화합물로 나타내는 바와 같은 인독시모드의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, A_n^p 은 염화물, 인산염, 황산염, 메실산염, 베실산염, 아세트산염, 아스코브산염, 아스파르트산염, 글루탐산염, 글루타르산염, 락트산염, 말레산염, 말론산염, 옥살산염, 숙신산염, 푸마르산염, 타르타르산염 및 시트르산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온이되, 음전하 p 는 각각 1, 1/2 또는 1/3의 화학량론적 비에서 -1, -2 또는 -3이고, 따라서 전하 중성의 화학량론적 조건을 충족시킨다.
- [0136] 제1 양상의 제3 실시형태에서, 본 발명은 화학식 1b의 화합물로 나타내는 인독시모드의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, C_m^{+p} 은 Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{+2} 또는 Ca^{+2} 의 군으로부터 선택된 양이온이되, 양전하 p 는 각각 1 또는 1/2의 화학량론적 비 m 에서 +1 또는 +2이며, 따라서 전하 중성의 화학량론적 조건을 충족시킨다.
- [0137] 제1 양상의 제4 실시형태에서, 본 발명은 화학식 1a의 화합물에 의해 나타내는 바와 같은 인독시모드의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, A_n^p 은 각각 0.5, 0.5, 1 또는 1의 화학량론적 비 n 에서 HPO_4^{-2} (인산염), SO_4^{-2} (황산염), $H_2PO_4^-$ (인산염), Cl^- 및 $CH_3SO_3^-$ (메실산염)으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온이다.
- [0138] 제1 양상의 바람직한 제5 실시형태에서, 본 발명은 화학식 1a의 화합물에 의해 나타내는 바와 같은 인독시모드의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, A_n^p 은 1의 화학량론적 비 n 에서 Cl^- 이다.
- [0139] 제1 양상의 가장 바람직한 제5 실시형태에서, 본 발명은 화학식 1a의 화합물에 의해 나타낸 바와 같은 인독시모드의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, A_n^p 은 1의 화학량론적 비 n 에서 Cl^- 이고, 결정질 형태는 형태 1의 무수 아이소폼이다. 제2 양상에서, 본 발명은 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 실시형태에서, 인독시모드의 프로드러그는 하기 화학식 2의 화합물로 나타낸다:



화학식 2

- [0140] 화학식 2
- [0141] 식 중
- [0142] R^1 은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OC₁₋₃알킬-R³, -NHC^(S)HR⁴(COOH), -NHC^(R)HR⁴(COOH), -OC₁₋₆알킬R⁶, -OC₁₋₂알킬, -C^(S)H(NH₂)(COOH) 또는 -OC₁₋₂알킬-C^(R)H(NH₂)(COOH)이고;
- [0143] R^2 는 -H, -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴, -C(O)C^(R)H(NH₂)R⁴, -C(O)CH₂C^(S)H(NH₂)-C(O)OCH₃, -C(O)OR⁵ 또는 -C(O)NHR⁵이며,
- [0144] R^3 은 테트라하이드로피란, 또는  이고;
- [0145] R^4 는 H, -C₁₋₅알킬, -(CH₂)₁₋₂SH, C₁₋₅알킬SC₁₋₅알킬, -C₁₋₅알킬OC₁₋₅알킬, -CH₂-R⁶, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ 또는 -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂이며;
- [0146] R^4 가 -H가 아닐 때 C^(S) 및 C^(R)은 각각 S 또는 R 입체화학을 갖는 탄소를 나타내며; R^5 는 -H, C₁₋₆알킬R⁶이고;

[0147] R^6 은 H, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이되, 이러한 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^7 기로 선택적으로 치환되며;

[0148] 각각의 R^7 은 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂로부터 독립적으로 선택되고;

[0149] R은 -H 또는 C₁₋₄알킬이며;

[0150] 단, R^2 가 -H일 때, R^1 은 -OH일 수 없고, 화합물은 하기일 수 없다:

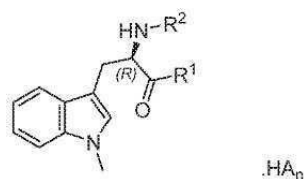
[0151] N^a-tert-부톡시카보닐-1-메틸-D-트립토판

[0152] 에틸 N^a-벤질-1-메틸-D-트립토판네이트

[0153] 벤질 N^a-(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트

[0154] HA_n은 PO₄H₃(인산), SO₄H₂(황산), HCl(염산), HSO₃CH₃(메틸 설포산), C₆H₅SO₃H(벤질 설포산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이고; n은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

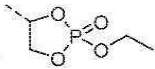
[0155] 제2 양상의 다른 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물로 나타내는 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:



[0156] 화학식 2

[0157] 식 중, R^1 은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 또는 -OC₁₋₃알킬-R³이며,

[0158] R^2 는 H 또는 -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴이고,

[0159] R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;

[0160] R^4 는 H, -C₁₋₅알킬, -(CH₂)₁₋₂SH, -(CH₂)₁₋₃SCH₃, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -CH₂-R⁶, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₄NH₂ 또는 -(CH₂)₁₋₃NC(=NH₂)NH₂이며;

[0161] R^4 가 H가 아닐 때, C^(S)는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내고;

[0162] R^6 은 H, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬이되, 이러한 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R^7 기로 선택적으로 치환되며;

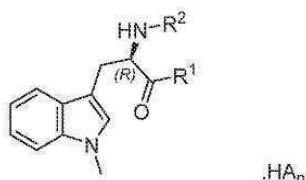
[0163] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂이고;

[0164] R은 H 또는 C₁₋₄알킬이며;

[0165] 단, R²가 H일 때, R¹은 -OH일 수 없고;

[0166] HA_n은 PO₄H₃(인산), SO₄H₂(황산), HCl(염산), HSO₃CH₃(메틸 설펜산), C₆H₅SO₃H(벤질 설펜산), 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산이고; n은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

[0167] 제2 양상의 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물로 나타내는 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

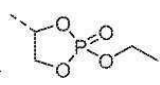


[0168] 식 중

[0169] 식 중

[0170] R¹은 -OH, -OC₂₋₃알킬, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂ 또는 -OC₁₋₃알킬-R³이며,

[0171] R²는 H 또는 -C(O)C^(S)H(NH₂)R⁴이고,

[0172] R³은 테트라하이드로피란, 또는  이거나;

[0173] R⁴는 H, -C₁₋₅알킬, -CH₂-R⁶, -(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂SCH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH 또는 -(CH₂)₁₋₄NH₂이며,

[0174] R⁴가 -H가 아닐 때, C^(S)는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내고;

[0175] R⁶은 -H, 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴이되, 이러한 아릴, 알킬아릴 또는 헤테로아릴은 하나의 R⁷ 기로 선택적으로 치환되며;

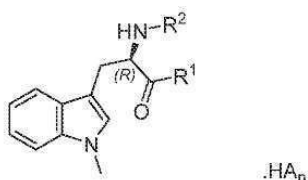
[0176] R⁷은 할로젠, 사이아노, 나이트로, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)OR, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂OR, -S(O)₂N(R)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR 또는 -N(R)C(O)N(R)₂로부터 선택되고;

[0177] R은 -H 또는 C₁₋₄알킬이며;

[0178] 단, R²가 H일 때, R¹은 -OH일 수 없고;

[0179] HA_n은 PO₄H₃(인산), SO₄H₂(황산), HCl(염산), HSO₃CH₃(메틸 설펜산) 또는 C₆H₅SO₃H(벤질 설펜산)의 군으로부터 선택된 산이며; n은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

[0180] 제2 양상의 가장 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물로 나타내는 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:



화학식 2

[0181]

[0182]

[0183]

[0184]

[0185]

[0186]

[0187]

[0188]

[0189]

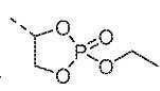
[0190]

[0191]

식 중,

R^1 은 $-OH$, $-OC_2-3$ 알킬, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 또는 $-OC_1-3$ 알킬- R^3 이며,

R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고,

R^3 은 테트라하이드로피란, 또는 이며;

R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C^{(S)}H(CH)_3CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-CH_2-R^6$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_3C(O)OH$, 또는 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고;

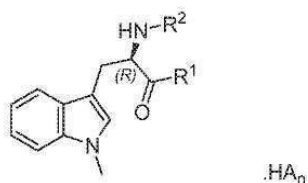
$C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내며;

R^6 은 페닐이고;

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고;

HA_n 은 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 및 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)로 이루어진 군으로부터 선택된 산이며; n 은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

제2 양상의 가장 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물로 나타내는 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드의 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:



화학식 2

[0192]

[0193]

[0194]

[0195]

[0196]

[0197]

[0198]

[0199]

[0200]

식 중

R^1 은 $-OC_2-3$ 알킬 또는 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 이며,

R^2 는 H 또는 $-C(O)C^{(S)}H(NH_2)R^4$ 이고,

R^4 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2SCH_3$ 또는 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 이며;

$C^{(S)}$ 는 S 입체화학을 갖는 탄소를 나타내며,

단, R^2 가 H일 때, R^1 은 $-OH$ 일 수 없고,

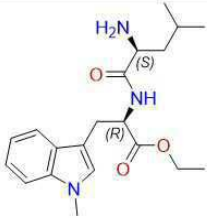
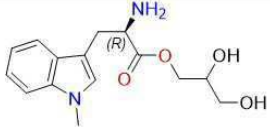
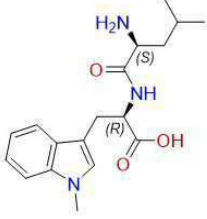
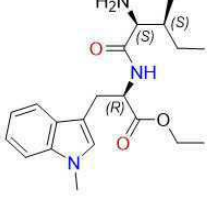
HA 는 PO_4H_3 (인산), SO_4H_2 (황산), HCl (염산), HSO_3CH_3 (메틸 설포산) 또는 $C_6H_5SO_3H$ (벤질 설포산)의 군으로부터 선택된 산이며; n 은 얻어진 염의 전하 중성을 보장하는 0, 0.5, 1 또는 2의 화학량론적 비이다.

바람직한 실시형태에서, 본 발명은 표 1에 나타낸 화학식 2의 화합물로 나타낸 바와 같이 인독시모드의 프로드

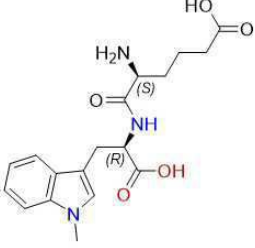
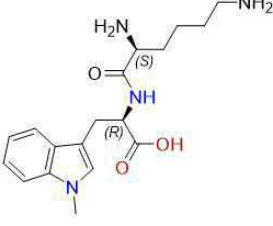
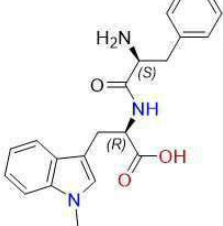
러그를 그들의 유리 염기로 또는 약제학적으로 적합한 염으로서 포함하는 조성물을 제공한다.

표 1

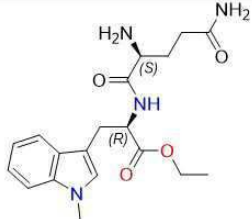
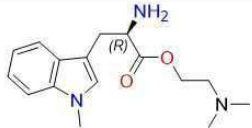
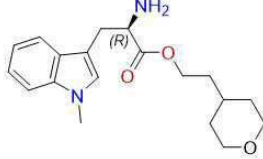
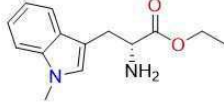
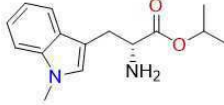
인독시모드의 프로드러그

화합물 번호	구조	명칭
01		에틸 <i>N</i> ^a -(<i>L</i> -류실)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판네이트
02		2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸- <i>D</i> -트립토판네이트
03		<i>N</i> ^a -(<i>L</i> -류실)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판
04		에틸 <i>N</i> ^a -(<i>L</i> -아이소류실)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판네이트

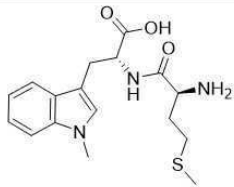
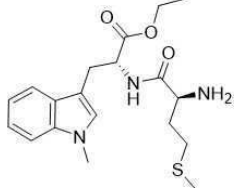
[0201]

05		N^{α} -(<i>L</i> -글리실)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판
06		(<i>S</i>)-5-아미노-6-(((<i>R</i>)-1-카복시-2-(1-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산산
07		N^{α} -(<i>L</i> -라이실)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판
08		N^{α} -(<i>L</i> -페닐알라닐)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판

[0202]

09		에틸 <i>N</i> ^a -(<i>L</i> -글루타민일)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판에이트
10		2-(다이메틸아미노)에틸 1-메틸- <i>D</i> -트립토판에이트
11		(2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다이옥사포스포란-4-일)메틸 1-메틸- <i>D</i> -트립토판에이트
12		2-(테트라하이드로-2 <i>H</i> -피란-4-일)에틸 1-메틸- <i>D</i> -트립토판에이트
13		에틸 1-메틸- <i>D</i> -트립토판에이트
14		아이소프로필 1-메틸- <i>D</i> -트립토판에이트

[0203]

15		<i>N</i> -(<i>L</i> -메티오닐)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판
16		에틸 <i>N</i> ^a -(<i>L</i> -메티오닐)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판에이트

[0204]

[0205]

다른 양상에서, 본 발명은 인돌아민-2,3-다이옥시게나제 경로 활성의 조절이 필요한 대상체에서 인돌아민-2,3-다이옥시게나제 경로 활성을 조절하기 위한 화학식 1 및 2의 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 치료적 유효량의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0206]

다른 양상에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 대상체에서 암 치료를 위한 화학식 1a, 1b 및 2의 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 치료적 유효량의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0207]

다른 양상에서, 본 발명은 암과 관련된 종양 특이적 면역억제 치료가 필요한 대상체에서 종양 특이적 면역억제 치료를 위한 화학식 1a, 1b 및 2의 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 충분한 양의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

- [0208] 다른 양상에서, 본 발명은 감염성 질환(예를 들어, HIV-1 감염, 인플루엔자)과 관련된 면역억제의 치료가 필요한 대상체에서 감염성 질환과 관련된 면역억제를 치료하기 위한 화학식 1a, 1b 및 2의 조성물의 사용 방법으로서, 이러한 대상체에게 충분한 양의 이러한 조성물을 적절한 약제학적 형태 또는 비히클로 경구 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0209] 일 실시형태에서, 인독시모드의 염 및/또는 프로드러그는 약제학적 조성물 중에 포함되고, 조성물은 고체 캡슐, 젤라틴 캡슐, 정제 또는 알약에 포함된다. 일 실시형태에서, 염 및/또는 프로드러그는 용해 가능한 캡슐 중에 포함된다.
- [0210] 구체적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 애주번트 화합물을 그들의 당업계에 잘 확립된 용법 수준에서 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 본 발명의 조성물의 다양한 투약 형태를 물리적으로 제형화하는 데 유용한 추가적인 물질, 예컨대, 염료, 향미제, 보존제, 향산화제, 유백제, 증점제 및 안정화제를 함유할 수 있다. 제형은 멸균될 수 있고, 원한다면, 제형의 올리고뉴클레오타이드(들)와 유해하게 상호 작용하지 않는 보조제, 예를 들어, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치기 위한 염, 완충제, 착색제, 향미제 및/또는 방향 물질 등과 혼합된다.
- [0211] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 특정 이러한 실시형태에서, 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 락토스 일수화물, 아밀라제, 스테아르산마그네슘, 탈크, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택된다.
- [0212] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 혼합, 용해, 과립화, 드라제 제조, 분쇄, 유화, 캡슐화, 포괄(entrapping) 또는 정제 공정을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 공지된 기법을 이용하여 제조된다.
- [0213] 추가적인 실시형태는 약제학적 제형에 관한 것이되, 제형은 고체, 분말, 액체 및 겔로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 액체(예를 들어, 현탁액, 엘릭시르 및/또는 용액)이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 액체 약제학적 조성물은 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제 및 착색제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 성분을 이용하여 제조된다.
- [0214] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체(예를 들어, 분말, 정제 및/또는 캡슐)이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 전분, 당, 희석제, 과립제, 윤활제 및 봉해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 하나 이상의 성분을 포함한다.
- [0215] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 전달 시스템을 포함한다. 전달 시스템의 예는 리포솜 및 에멀전을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 전달 시스템은 소수성 화합물을 포함하는 것을 포함하는 특정 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용하다. 특정 실시형태에서, 특정 유기 용매, 예컨대 다이메틸설폭사이드가 사용된다.
- [0216] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 공용매 시스템을 포함한다. 특정의 이러한 공용매 시스템은, 예를 들어, 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 물-혼화성 유기 중합체 및 수성상을 포함한다. 특정 실시형태에서, 이러한 공용매 시스템은 소수성 화합물에 대해 사용된다. 이러한 공용매 시스템의 비제한적 예는 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v 비극성 계면활성제 폴리솔베이트 80 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는 무수 에탄올 용액인 VPD 공용매 시스템이다. 이러한 공용매 시스템의 비율은 그들의 용해도 및 독성 특징을 상당히 변경시키는 일 없이 상당히 변할 수 있다. 더 나아가, 공용매 성분의 동일성은 변할 수 있으며; 예를 들어, 다른 계면활성제가 폴리솔베이트 80 대신 사용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 변할 수 있으며; 다른 생체적합성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고; 다른 당 또는 다당류는 텍스트로스를 대신할 수 있다.
- [0217] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 지속 방출 시스템을 포함한다. 이러한 지속 방출 시스템의 비제한적 예는 고체 소수성 중합체의 반투과성 기질이다. 특정 실시형태에서, 지속 방출 시스템은 그들의 화학적 특성, 몇 시간, 며칠, 몇 주 또는 몇 개월에 걸쳐 방출 약제에 따를 수 있다.
- [0218] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 제조된다. 특정의 이러한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 조합함으로써 제형화된다. 특정의 이러한 담체는 약제학적 조성물이 대상체에 의한 경구 흡수를 위해 정제, 알약, 드라제, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화되는 것을 가능하게 한다. 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 락토스, 락토스 일수

화물, 수크로스, 만니톨 또는 솔비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예를 들어, 마이스 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거캔스 검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스나 트롬, 미정질 셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 이러한 혼합물은 선택적으로 분쇄되고, 보조제는 선택적으로 첨가된다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제 또는 드라제 코어를 얻도록 형성된다. 특정 실시형태에서, 봉해제(예를 들어, 가교 카복시메틸 셀룰로스, 예컨대 크로스카멜로스 나트륨, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이들의 염, 예컨대 알긴산 나트륨)가 첨가된다.

[0219] 특정 실시형태에서, 드라제 코어는 코팅을 구비한다. 특정 이러한 실시형태에서, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소는 정제 또는 드라제 코팅에 첨가될 수 있다.

[0220] 특정 실시형태에서, 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 젤라틴으로 이루어진 끼워맞춤(push-fit) 캡슐이다. 특정의 이러한 끼워 맞춤 캡슐은 1종 이상의 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분 및/또는 윤활제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및 선택적으로 안정화제와 혼합하여 본 발명의 1종 이상의 약제학적 제제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 젤라틴 및 가스제, 예컨대 글리세롤 또는 솔비톨로 이루어진 연질, 밀봉 캡슐이다. 특정의 연질 캡슐에서, 본 발명의 1종 이상의 약제학적 제제는 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 또는 현탁된다. 추가로, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[0221] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 협측 투여를 위해 제조된다. 특정의 이러한 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지이다.

[0222] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주사에 의한 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 등)를 위해 제조된다. 특정의 이러한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 담체를 포함하고, 수용액, 예컨대 물 또는 생리적으로 적합한 완충제, 예컨대 헵크스 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수 완충제 중에서 제형화된다. 특정 실시형태에서, 다른 성분(예를 들어, 용해를 돕거나 또는 보존제로서 작용하는 성분)이 포함된다. 특정 실시형태에서, 주사용 현탁액은 적절한 액체 담체, 현탁제 등을 이용하여 제조된다. 주사를 위한 특정 약제학적 조성물은 단위 투약 형태로, 예를 들어, 앰플 또는 다회 용량 용기로 제조된다. 주사를 위한 특정 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전이고, 제형화제, 예컨대 현탁제, 안정제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사를 위한 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 특정 용매는 친유성 용매 및 지방 오일, 예컨대 참깨 오일, 합성 지방산 에스터, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트라이글리세라이드 및 리포솜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스나트륨, 솔비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 이러한 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 고농축 용액의 제조를 허용하기 위해 약제학적 제제의 용해도를 증가시키는 제제를 함유할 수 있다.

[0223] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 기포성 정제 또는 과립일 수 있다. 기포성 정제는 가장 바람직하게는 가용성 산 공급물 및 가용성 산 공급물 및 이산화탄소 기체를 생성하는 탄산염 공급원으로 이루어지며, 후자는 봉해제로서 작용한다. 기포성 반응에 필요한 산성은 식품 산, 산 무수물 및 산 염으로부터 유래될 수 있다. 식품 산은, 예를 들어 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산 또는 숙신산일 수 있다. 산 무수물은 숙신산 무수물 또는 시트르산 무수물 등일 수 있다. 산 염은, 예를 들어 인산이수소나트륨(인산일나트륨), 파이로인산이수소나트륨(파이로인산나트륨), 산 시트르산염(시트르산이수소나트륨 및 시트르산 수소이나트륨), 아황산나트륨(중아황산나트륨)일 수 있다. 적합한 탄산염 공급원은, 예를 들어, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 세스퀴탄산나트륨(등몰량의 탄산나트륨과 중탄산나트륨의 혼합물), 탄산글리신, L-라이신 카보네이트, 알기닌 카보네이트, 탄산칼슘이다.

[0224] 기포성은 또한 과불산나트륨으로부터 또는, 예를 들어, 물과의 혼합물에 대해 활성 산소를 수득하는 과산화물 화합물(예를 들어, 과불산나트륨 일수화물 또는 과탄산나트륨) 및 물과의 접촉 시 하이포아염소산염을 유리시키는 염소 화합물(예를 들어, 다이클로로아이스오시아네이트나트륨 또는 하이포아염소산칼슘)의 조합물로부터 방출된 다른 기체, 예컨대 산소의 형성에 의해 유도될 수 있다.

[0225] 본 발명의 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 표준 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 과립 및 기포성 정제는 건조 압축 또는 습식 과립에 의해 얻을 수 있다. 이들 과립은 후속적으로, 예를 들어, 적합한 봉해제, 활택제 및 윤활제와 혼합될 수 있고, 정제로 압축되거나 또는, 예를 들어, 적합한 크기의 사쇄로 충전

될 수 있다. 기포성 정제는 또한 적합한 분말 혼합물의 직접적 압착에 의해, 즉, 부형제의 임의의 선행하는 과립화 없이 얻을 수 있다.

- [0226] 본 발명에 따른 적합한 분말 또는 과립 혼합물은 또한 분무 건조(예를 들어, 열간 공정 분무 건조에 의해 또는 기본적 분무 건조에 의해), 동결건조, 용융 압출, 펠렛 층상화, 활성 약제학적 성분의 코팅 또는 임의의 다른 적합한 방법에 의해 얻을 수 있다. 바람직하게는, 조건은, 예컨대 활성 약제학적 성분의 비정질화를 방지하기 위해 선택된다. 이렇게 얻어진 분말 또는 과립은 1종 이상의 적합한 성분과 혼합될 수 있고, 얻어진 혼합물은 압축되어 기포성 정제를 형성하거나 또는 사체로 충전될 수 있다.
- [0227] 임의의 도면 및 부록을 포함하는 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개개 간행물, 특허 또는 특허 출원, 도면 또는 부록이 구체적이고 개별적으로 모든 목적을 위하여 그의 전문이 포함되는 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 그들의 전문이 참고로 포함된다.
- [0228] 정의
- [0229] 명명된 치환체와 그의 모 모이어티 사이의 결합의 결합 순서를 나타내기 위해 본 명세서에서 사용되는 용어에 단일 파선 "-", 또는 이중 파선 "="이 선행하거나 또는 후에 이어질 수 있으며; 단일 파선은 단일 결합을 나타내고, 이중 파선은 스피로-치환체의 경우에 이중 결합 또는 단일 결합의 쌍을 나타낸다. 단일 또는 이중 파선이 없을 때, 단일 결합은 치환체와 그의 모 모이어티 사이에 형성되며; 추가로, 치환체는 파선이 달리 표시되지 않는 한 "좌에서 우로" 읽혀지는 것으로 의도된다는 것이 이해된다. 예를 들어, C₁₋₆알콕시카보닐옥시 및 -OC(O)C₁₋₆알킬은 동일한 작용기를 나타내고; 유사하게, 아릴알킬, 아릴알킬- 및 -알킬아릴은 동일한 작용기를 나타낸다.
- [0230] 추가로, 본 명세서의 특정 용어는 당업자에게 익숙한 1가와 2가 연결 라디칼 둘 다로서, 그리고 두 다른 모이어티 사이의 연결하는 그들의 존재에 의해 사용될 수 있다. 예를 들어, 알킬기는 1가 라디칼 또는 2가 라디칼일 수 있고; 후자의 경우에, 추가적인 수소 원자는 적합한 2가 모이어티를 제공하기 위해 1가 알킬 라디칼로부터 제거된다는 것이 당업자에게 명확할 것이다.
- [0231] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "알케닐"은 달리 구체화되지 않는 한 2 내지 10개의 탄소를 함유하고, 달리 구체화되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 수소를 의미한다. 알케닐의 대표적인 예는 에틸렌, 2-프로펜일, 2-메틸-2-프로펜일, 3-뷰텐일, 4-펜텐일, 5-헥센일, 2-헵텐일, 2-메틸-1-헵텐일, 3-데센일 및 3,7-다이메틸옥타 2,6-다이엔일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0232] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 현수된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 뷰톡시, tert 뷰톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0233] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 달리 구체화되지 않는 한 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-다이메틸펜틸, 2,3-다이메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "알킬" 기가 두 다른 모이어티 사이의 연결기일 때, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있으며; 예는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHC(CH₃)-, -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂-를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0234] 용어 C₁₋₅알킬은 1 내지 5개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬을 지칭한다.
- [0235] 용어 C₁₋₆알킬은 1 내지 6개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬을 지칭한다.
- [0236] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은 페닐(즉, 단환식 아릴), 또는 적어도 하나의 페닐 고리를 함유하는 이환식 고리계 또는 방향족 이환식 고리계 내에 탄소 원자만을 함유하는 방향족 이환식 고리를 의미한다. 이환식 아릴은 단환식 사이클로알킬, 단환식 사이클로알케닐, 또는 단환식 헤테로사이클릴에 축합된 아줄렌일, 나프틸 또는 페닐일 수 있다. 이환식 아릴은 이환식계의 페닐 부분 내에 함유된 임의의 탄소 원자, 또는 나프틸 또는 아줄렌일 고리와 함께 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 이환식 아릴의 축합된 단환식 사이클로알킬 또는 단환식 헤테로사이클릴 부분은 선택적으로 1 또는 2개의 옥소 및/또는 티아 기로 치환된다. 이환식 아릴의 대표적인 예는 아줄렌일, 나프틸, 다이하이드로인텐-1-일, 다이하이드로인텐-2-일, 다이하이드로인텐-3-일, 다이하이드로인텐-4-일, 2,3-다이하이드로인돌-4-일, 2,3-다이하이드로인돌-5-일, 2,3-다이하이드로인돌-6-일, 2,3-다이하이드로인돌-7-일, 인텐-1-일, 인텐-2-일, 인텐-3-일, 인텐-4-일, 다이하이드로나프탈

렌-2-일, 다이하이드로나프탈렌-3-일, 다이하이드로나프탈렌-4-일, 다이하이드로나프탈렌-1-일, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-4-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일, 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일, 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일, 2H-크로멘-2-온-5-일, 2H-크로멘-2-온-6-일, 2H-크로멘-2-온-7-일, 2H-크로멘-2-온-8-일, 아이소인돌린-1,3-다이온-4-일, 아이소인돌린-1,3-다이온-5-일, 인텐-1-온-4-일, 인텐-1-온-5-일, 인텐-1-온-6-일, 인텐-1-온-7-일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일, 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일, 2H-벤조[b][1,4]옥사진3(4H)-온-5-일, 2H벤조[b][1,4]옥사진3(4H)-온-6-일, 2H 벤조[b][1,4]옥사진3(4H)-온-7-일, 2H벤조[b][1,4]옥사진3(4H)-온-8-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-5-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-6-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-7-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-8-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-5-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-6-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-7-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-8-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-5-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-6-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-7-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-8-일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-4-일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-5-일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-6-일 및 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-7-일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 이환식 아릴은 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬, 5 또는 6원 단환식 사이클로알케닐, 또는 5 또는 6원 단환식 헤테로사이클릴 중 하나에 축합된 (i) 나프틸 또는 (ii) 페닐 고리이되, 축합된 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클릴기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0237] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아릴알킬", "알킬아릴" 및 "아릴알킬-"은 본 명세서에 나타난 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 현수된 본 명세서에 나타난 바와 같은 아릴기를 의미한다. 아릴알킬의 대표적인 예는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필 및 2-나프트-2-일에틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0238] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "사이아노" 및 "나이트릴"은 -CN 기를 의미한다.

[0239] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은 단환식 또는 이환식 사이클로알킬 고리계를 의미한다. 단환식 고리계는 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 환식 탄화수소기이며, 이러한 기는 포화 또는 불포화이지만, 방향족이 아닐 수 있다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 완전히 포화된다. 단환식 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 이환식 사이클로알킬 고리계는 브릿지된 단환식 고리 또는 축합된 이환식 고리이다. 브릿지된 단환식 고리는 단환식 사이클로알킬 고리를 함유하며, 여기서 단환식 고리의 두 비인접 탄소 원자는 1 내지 3개의 추가적인 탄소 원자의 알킬렌 브릿지에 의해 연결된다(즉, 형태 $-(CH_2)_w-$ 의 브릿징 기, 여기서 w 는 1, 2 또는 3임). 이환식 고리계의 대표적인 예는 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난, 바이사이클로[3.3.1]노난 및 바이사이클로[4.2.1]노난을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 축합된 이환식 사이클로알킬 고리계는 페닐, 단환식 사이클로알킬, 단환식 사이클로알케닐, 단환식 헤테로사이클릴, 또는 단환식 헤테로아릴 중 하나에 축합된 단환식 사이클로알킬 고리를 함유한다. 브릿지 또는 축합된 이환식 사이클로알킬은 단환식 사이클로알킬 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 사이클로알킬기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 특정 실시형태에서, 축합된 이환식 사이클로알킬은 페닐 고리, 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬, 5 또는 6원 단환식 사이클로알케닐, 5 또는 6원 단환식 헤테로사이클릴, 또는 5 또는 6원 단환식 헤테로아릴 중 하나에 축합된 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬 고리이되, 축합된 이환식 사이클로알킬은 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환된다.

[0240] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "사이클로알케닐"은 단환식 또는 이환식 사이클로알케닐 고리계를 지칭한다. 단환식 고리계는 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 환식 탄화수소 기이며, 여기서 이러한 기는 비치환(즉, 적어도 하나의 환형 탄소 탄소 이중 결합을 함유)이지만, 방향족은 아니다. 단환식 고리계의 예는 사이클로펜텐일 및 사이클로헥센일을 포함한다. 이환식 사이클로알케닐 고리는 브릿지된 단환식 고리 또는 축합된 이환식 고리이다. 브릿지된 단환식 고리는 단환식 사이클로알케닐 고리를 함유하며, 여기서 단환식 고리의 두 비인접 탄소 원자는 1 내지 3개의 추가적인 탄소 원자의 알킬렌 브릿지에 의해 연결된다(즉, 형태 $-(CH_2)_w-$ 의 브릿징 기, 여기서 w 는 1, 2 또는 3임). 이환식 사이클로알케닐의 대표적인 예는 노르보넨일 및 바이사이클로[2.2.2]옥트-2-엔일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 축합된 이환식 사이클로알케닐 고리계는 페닐, 단환식 사이클로알킬, 단환식 사이클로알케닐, 단환식 헤테로사이클릴, 또는 단환식 헤테로아릴 중 하나에 축합된 단환식 사이클로알케닐 고리를 함유한다. 브릿지 또는 축합된 이환식 사이클로알케닐은 단환식 사이클로알케닐 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된다. 사이클로알케닐기는 독립적으로 옥소 또는 티아

인 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0241] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 Cl, Br, I 또는 F를 의미한다.

[0242] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 현수된 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 할로겐을 의미한다. 할로알킬의 대표적인 예는 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0243] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 단환식 헤테로아릴, 또는 적어도 하나의 헤테로방향족 고리를 함유하는 이환식 고리계를 의미한다. 단환식 헤테로아릴은 5 또는 6원 고리일 수 있다. 5원 고리는 2개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자 및 선택적으로 하나의 산소 또는 황 원자로 이루어진다. 6원 고리는 3개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자로 이루어진다. 5 또는 6원 헤테로아릴은 헤테로아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 단환식 헤테로아릴의 대표적인 예는 퓨릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 1-메틸-인돌릴, 아이소옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사다리아졸릴, 옥사졸릴, 피리딘릴, 피리다진릴, 피리미딘릴, 피라진릴, 피라졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 티아다리아졸릴, 티아졸릴, 티엔일, 트리아아졸릴 및 트리아아진일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이환식 헤테로아릴은 페닐에 축합된 단환식 헤테로아릴, 단환식 사이클로알킬, 단환식 사이클로알케닐, 단환식 헤테로사이클릴, 또는 단환식 헤테로아릴로 이루어진다. 이환식 헤테로아릴기의 축합된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 이환식 헤테로아릴이 축합된 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 헤테로사이클릴 고리를 함유할 때, 이환식 헤테로아릴기는 이환식 고리계의 단환식 헤테로아릴 부분 내에 함유된 임의의 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 이환식 헤테로아릴이 페닐 고리에 축합된 단환식 헤테로아릴 또는 단환식 헤테로아릴일 때, 이환식 헤테로아릴기는 이환식 고리계 내의 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 이환식 헤테로아릴의 대표적인 예는 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨란일, 벤조티엔일, 벤조옥사다리아졸릴, 벤조옥사티아다리아졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀린일, 5,6-다이하이드로퀴놀린-2-일, 5,6-다이하이드로아이소퀴놀린-1-일, 퓨로피리딘일, 인다졸릴, 인돌릴, 아이소퀴놀린일, 나프티리딘일, 퀴놀린일, 퓨린일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-4-일, 5,6,7,8-테트라하이드로아이소퀴놀린-1-일, 티에노피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸릴, 및 6,7-다이하이드로벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸-4(5H)-온일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 축합된 이환식 헤테로아릴은 페닐 고리, 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬, 5 또는 6원 단환식 사이클로알케닐, 5 또는 6원 단환식 헤테로사이클릴, 또는 5 또는 6원 단환식 헤테로아릴 중 하나에 축합된 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬 고리이되, 축합된 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 헤테로사이클릴 기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환된다.

[0244] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴알킬" 및 "알킬헤테로아릴"은 본 명세서에 정의되는 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 현수된 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 의미한다. 헤테로아릴알킬의 대표적인 예는 퓨르-3-일메틸, 1H-이미다졸-2-일메틸, 1H-이미다졸-4-일메틸, 1-(피리딘-4-일)에틸, 피리딘-3-일메틸, 피리딘-4-일메틸, 피리미딘-5-일메틸, 2-(피리미딘-2-일)프로필, 티엔-2-일메틸, 및 티엔-3-일메틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0245] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 단환식 헤테로사이클 또는 이환식 헤테로사이클을 의미한다. 단환식 헤테로사이클은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리이며, 고리는 포화 또는 불포화이지만, 방향족은 아니다. 3 또는 4원 고리는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 5원 고리는 0 또는 1개의 이중 결합 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 6 또는 7원 고리는 0, 1 또는 2개의 이중 결합, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 단환식 헤테로사이클은 단환식 헤테로사이클 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 단환식 헤테로사이클의 대표적인 예는 아제티딘일, 아제판일, 아지리딘일, 다이아제판일, 1,3-다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 1,3-다이하이드록시안일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 아이소티아졸린일, 아이소티아졸리딘일, 아이소옥사졸린일, 아이소옥사졸리딘일, 몰폴린일, 옥사다리아졸린일, 옥사다리아졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 피페라진일, 피페리딘일, 피란일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 피롤린일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 티아다리아졸린일, 티아다리아졸리딘일, 티아졸린일, 티아졸리딘일, 티오몰폴린일, 1,1-

다이옥시도티오펜올린일(티오펜올린 설펜), 티오피란일 및 트라이티안일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이환식 헤테로사이클은 페닐, 단환식 사이클로알킬, 단환식 사이클로알케닐, 단환식 헤테로사이클 또는 단환식 헤테로아릴 중 하나에 축합된 단환식 헤테로사이클이다. 이환식 헤테로사이클은 이환식 고리계의 단환식 헤테로사이클 부분 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 이환식 헤테로사이클릴의 대표적인 예는 2,3-다이하이드로벤조퓨란-2-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-3-일, 인돌린-1-일, 인돌린-2-일, 인돌린-3-일, 2,3-다이하이드로벤조티엔-2-일, 데카하이드로퀴놀린일, 데카하이드로아이소퀴놀린일, 옥타하이드로-1H-인돌릴, 및 옥타하이드로벤조퓨란일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 헤테로사이클릴기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 특정 실시형태에서, 이환식 헤테로사이클릴은 페닐 고리, 5 또는 6원 단환식 사이클로알킬, 5 또는 6원 단환식 사이클로알케닐, 5 또는 6원 단환식 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 단환식 헤테로아릴에 축합된 5 또는 6원 단환식 헤테로사이클릴 고리이되, 이환식 헤테로사이클릴은 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환된다.

- [0246] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 의미한다.
- [0247] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "나이트로"는 -NO₂ 기를 의미한다.
- [0248] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "옥소"는 =O 기를 의미한다.
- [0249] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "티아"는 -S- 기를 의미한다.
- [0250] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "포화된"은 언급된 화학 구조가 임의의 다중 탄소-탄소 결합을 함유하지 않는다는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은 포화된 사이클로알킬기는 사이클로헥실, 사이클로프로필 등을 포함한다.
- [0251] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "불포화"는 언급된 화학 구조가 적어도 하나의 다중 탄소-탄소 결합을 함유하지만 방향족은 아니라는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은 불포화 사이클로알킬기는 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥사다이엔일 등을 포함한다.
- [0252] 상호 교환적으로 사용되는 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유류, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다.
- [0253] 본 명세서에서 사용되는 어구 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상의로 의해 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 추구 중인 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다.
- [0254] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 하기에 적합한 양일 수 있다
- [0255] (1) 질환의 예방; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 증상을 아직 경험하지 않았거나 또는 나타내지 않은 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 예방;
- [0256] (2) 질환의 저해; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험 중이거나 또는 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 저해; 또는
- [0257] (3) 질환의 개선; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험 중이거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 개선(즉, 병리 및/또는 증상의 반전), 예컨대 질환의 중증도의 감소.
- [0258] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료" 및 "치료하는"은 (i) 언급된 질환 상태의 개선, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험 중이거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 개선(즉, 병리 및/또는 증상의 반전 또는 개선), 예컨대 질환 중증도의 감소; 또는 (ii) 언급된 생물학적 효과의 유발(예를 들어, IDO 조절 또는 트립토판 분해 저해)를 의미한다.
- [0259] 근본적인 IDO-매개 면역억제를 지니는 질환 병태 개선의 징후는 추가적인 치료제, 예컨대 암의 경우에 항신생물제 또는 바이러스성 질환의 경우에 항레트로바이러스제의 동시 또는 순차적 투여를 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 암의 치료를 위한 IDO 저해제의 투여는 단일 제제로서 사용될 때 항상 직접적인 항종양 효과를 생성하지는 않는다. 그러나, 화학치료 약물(항신생물제)과 조합될 때, 관찰된 항종양 효과는 각각의 제제 단독의 효과의 합보다 더 크다.

[0260] 본 명세서에서 사용되는 용어 "촉매 주머니", "촉매 부위", "활성 부위"는 총괄적으로 그리고 불명료하게 양성자 주게(donor) 또는 받게(acceptor)로서 작용하거나 또는 보조인자에 대한 결합을 초래하고, 화학 반응의 촉매 작용에 참여하는 기질 결합(전하, 소수성, 입체 장애) 및 촉매적 아미노산 잔기를 초래하는 아미노산 잔기를 포함하는 효소 영역을 지칭한다.

[0261] 본 명세서에서 사용되는 어구 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 약제학적으로 허용 가능한 산 및 염기 부가 염과 용매화물을 지칭한다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염은 산의 염, 예컨대 염산, 인산, 브롬화수소산, 황산, 설펡산, 폼산, 톨루엔설펡산, 메탄설펡산, 질산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 요오드화수소산, 알칸산, 예컨대 아세트산, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 등을 포함하며, 여기서 n 은 0 내지 4 등이다. 비독성 약제학적 염기 부가 염은 염기의 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄 등을 포함한다. 당업자는 매우 다양한 비독성 약제학적으로 허용 가능한 부가 염을 인식할 것이다.

[0262] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인독시모드"는 또한 D-1MT 또는 D1mT로서 지칭되는 1-메틸-D-트립토판을 지칭한다.

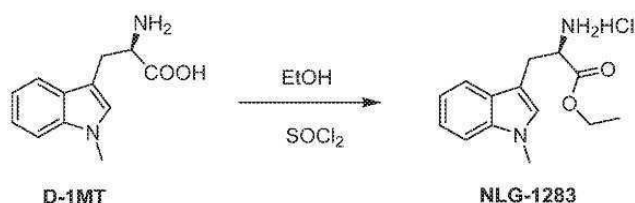
[0263] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인독시모드의 프로드러그"는 생체내 투여 후에 주요 대사산물 중 하나로서 인독시모드를 생성하도록 대사되는 임의의 물질을 지칭한다.

[0264] 실시예

[0265] 실시예 1: 시약 및 합성 방법

[0266] 모든 시약 및 용매를 상업적 공급원으로부터 구입하였다. 모든 상업적 시약 및 용매를 추가 정제 없이 수용하여 사용하였다. 0.25mm EM 사이언스 실리카겔 플레이트(60F-254)에 의한 분석적 박층 크로마토그래피(TLC)를 이용하여 반응을 모니터링하였다. 전개된 TLC 플레이트를 단파 UV 광(254nm) 또는 과망간산칼륨 용액 중에서 담금 다음에 핫 플레이트 상에서의 가열에 의해 시각화하였다. 셀렉토 사이언티픽(Selecto Scientific) 실리카겔(32 내지 $63\mu\text{m}$ 입자 크기)을 이용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하였다. 질소 분위기 하에 화염 또는 오븐 건조 유리 제품에서 모든 반응을 수행하였다. 달리 표시되지 않는 한 주위 온도에서 모든 반응을 자기로 교반시켰다. 브루커(Bruker) DRX400, 배리언(Varian) VXR400 또는 VXR300를 이용하여 ^1H NMR 스펙트럼을 얻었다. 내부 기준으로서 TMS(0.0), DMSO- d_6 (2.50) 또는 CD_3OD (4.80)에 대해 백만분율(δ)로 ^1H NMR 스펙트럼을 보고하였다. 달리 표시되지 않는 한 CDCl_3 중에서 모든 ^1H NMR 스펙트럼을 취하였다.

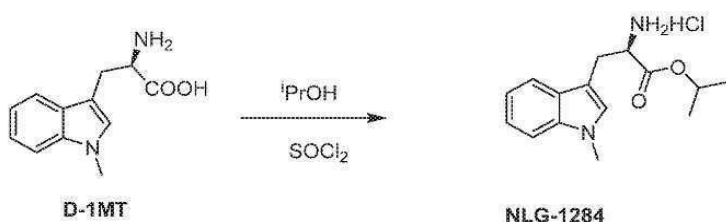
[0267] 에틸 1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드(NLG-1283)의 합성



[0268]

[0269] 0°C 에서 에탄올(50mL) 중의 D-1MT(4.00g, 18.3mmol)의 현탁액에 SOCl_2 (1.34mL, 18.3mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 80°C 에서 밤새 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용매를 증류시키고, 조질의 물질을 다이에틸 에터(100mL)로 희석시키고 나서, 백색 고체를 여과시키고 건조 에터로 세척하여 목적으로 하는 생성물(5.1g, 98%)을 얻었다.

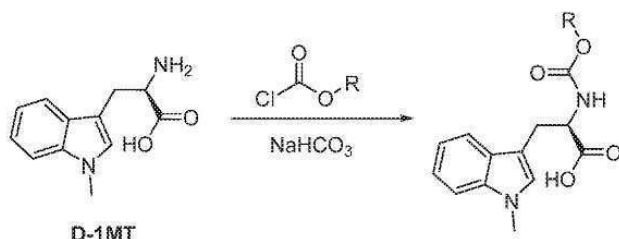
[0270] 아이소프로필 1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드(NLG-1284)의 합성



[0271]

[0272] 0℃ rt에서 아이소프로판올(15ml) 중의 D-1MT(0.500g, 2.29mmol)의 현탁액에 SOCl₂(0.167ml, 2.29mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 용매를 증류시키고 조질의 물질을 25% 수성 NaHCO₃(20ml)를 이용하여 염기화하고, CH₂Cl₂를 이용하여 생성물을 추출하고 나서, 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에 증류시켰다. 다이옥산 중의 건조 HCl을 첨가함으로써 유리 염기를 그의 HCl 염으로 전환시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 백색 고체로서 목적으로 하는 생성물(0.252g, 37%)을 얻었다.

[0273] 카바메이트 에스터의 합성을 위한 일반적 방법



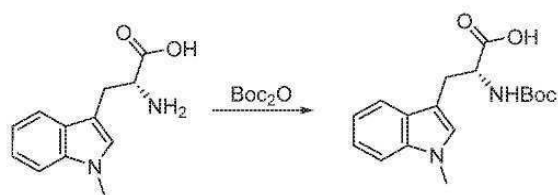
[0274]

[0275] 1:1 THF/1M NaHCO₃(2.75ml, 2.75mmol) 중의 D-1MT(0.150g, 0.687mmol)의 교반 용액에 적절한 클로로포메이트를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시키고 나서, 용액을 물로 희석시키고 나서, 에터로 2x 추출하였다. 수층을 0℃로 냉각시키고 나서, 진한 HCl 용액을 첨가하여 pH를 대략 1로 조절하였다. 차가운 수층을 에틸 아세테이트로 즉시 추출하고 나서, 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 나서, 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조질의 카바메이트를 얻었다. 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 나서, 활성탄으로 처리하여 순수한 카바메이트를 얻었다.

#	화합물	명칭	수율(%)
NLG-1277		N ^a -(에톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판	81
	1.23 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.69 (dd, 1H, J = 6.7, 11.6 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 6.9, 11.5 Hz), 6.9 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, 6.9 Hz), 7.21-7.48 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 9.07 (br s, 1H)		
NLG-1278		1-메틸-N ^a -((네오펜틸옥시)카보닐)-D-트립토판	72
	0.90 (s, 9H), 3.34 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.23 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.07 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.25-7.59 (CHCl ₃ 과 중복된 m, 2H), 7.58 (d, 1H, 7.8 Hz), 8.4 (br s, 2H)		

[0276]

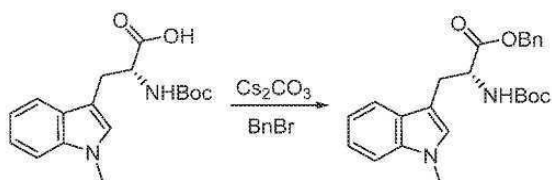
[0277] N^a -(*tert*-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판의 합성



[0278]

[0279] 0℃에서 다이옥산(70ml) 중의 D-1MT(3.0g, 13.75mmol)의 혼합물에 NaOH(30ml DI 물 중에 550mg를 용해)를 첨가한 다음에 Boc₂O를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 4시간 동안 교반시키고 나서, 밤새 실온에서 교반시켰다. 용액을 감압 하에 본래 용적의 대략 1/3로 농축시켰다. 1N HCl을 이용하여 0℃에서 반응물을 산성화시키고 나서, EtOAc를 이용하여 생성물을 추출하였다. 염수를 이용하여 유기 추출물을 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압 하에 증발시켜 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(4.3g, 98%).

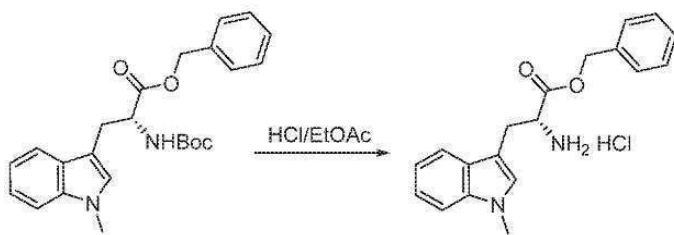
[0280] 벤질 N^a -(*tert*-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트의 합성



[0281]

[0282] 60ml의 DMF 중에 N^a -(*tert*-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판(3.00g, 9.42mmol)을 용해시키고, 이것에 Cs₂CO₃(1.78g, 5.47mmol) 및 브롬화벤질(1.61ml, 9.42mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응의 마지막 후에(TLC), DMF 감압 하에 제거하고 나서, 톨루엔/에틸 아세테이트 중의 잔기를 현탁시킨 후에 증류수(3 x 50ml) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(3.5g, 91%) 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

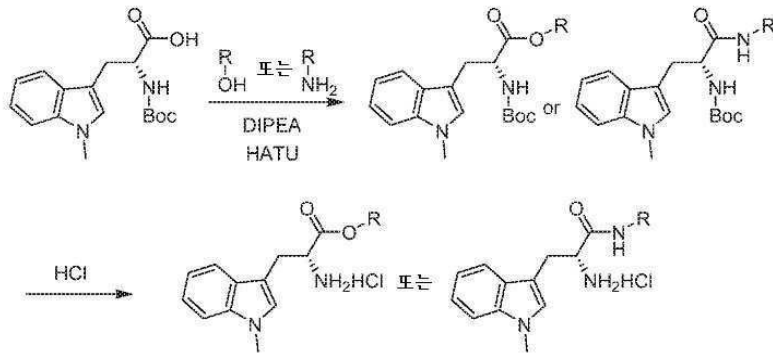
[0283] 벤질 1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드(NLG-1338)의 합성



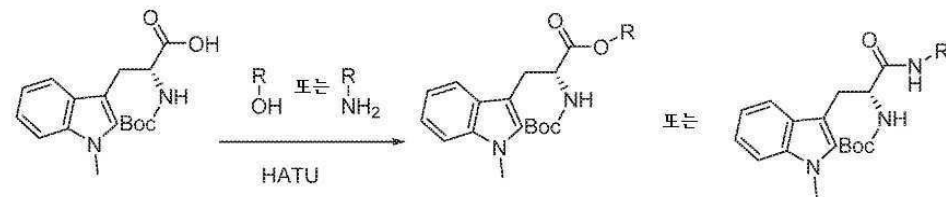
[0284]

[0285] 격막 및 바늘 배출구를 구비한 RB 플라스크 내 에틸 아세테이트(26.9ml) 및 MeOH(8.9ml)를 교반시키면서 빙욕에서 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드(14.22ml)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 20분 동안 교반시키고 나서, MeOH(0.5ml)를 첨가하였다. 벤질 N^a -(*tert*-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트(3.5g, 8.6mmol)를 함유하는 플라스크를 빙욕에 넣고 나서, 냉각시키고, 새로 준비한 HCl(EtOAc 중의 4M)을 벤질 N^a -(*tert*-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트를 함유하는 플라스크 내로 서서히 부었다. 용액을 0℃에서 15분 동안 격렬하게 교반시키고, 백색 현탁액의 형성을 관찰하였으며, 플라스크를 빙욕으로부터 제거하였다. 현탁액을 2.5시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 에터(50ml)로 희석시킨 빙욕에서 용액을 냉각시키고 나서, 현탁액을 여과시키고, 고체 케이크를 차가운 에터로 세척하였다. 고체를 고진공 하에 건조시키고 나서, 목적으로 하는 생성물을 무색 고체(6.45g, 88%)로서 단리시켰다. ¹H NMR (d₆-dmsd); 3.28 (dd, 2H, J = 5.6, 15.2 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.26-4.29 (m, 1H), 5.08 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8 Hz).

[0286] D-1MT의 -COOH 기의 유도체화에 대한 일반적 반응식



[0287]

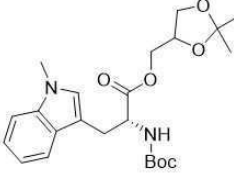
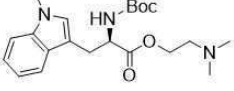
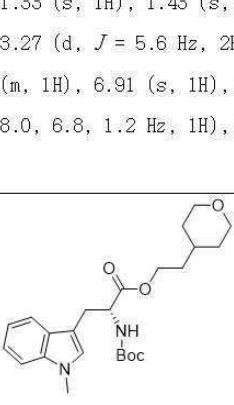


[0288]

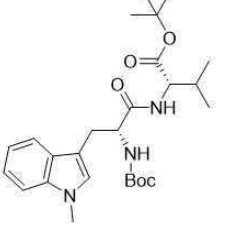
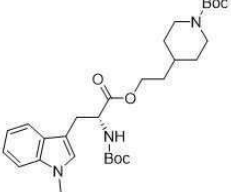
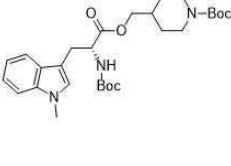
[0289] 0℃에서 아세트나이트릴(30ml) 중에서 N-(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판(3.14mmol), 적절한 알코올 또는 아민(3.14mmol) 및 HATU(3.14mmol)의 용액에 DIPEA(9.42mmol)를 첨가하고 나서, 용액을 실온으로 가온시켰다. 밤새(17시간) 교반시킨 후에, 반응물을 물(50ml)로 희석시키고 나서, 생성물을 CH₂Cl₂(3 x 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(25mlx1), 염수(25mlx1)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조질의 물질을 얻었다. 크로마토그래피 정제로 목적으로 하는 생성물을 얻었다.

#	화합물	명칭	수율 (%)
NLG-1551-B.1-E15		(S)-3-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-옥소프로필 Na-(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	40
	1.41 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.16 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 15.3, 4.8 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.35-4.52 (m, 3H), 4.61 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.11 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz).		

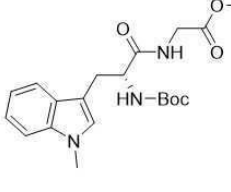
[0290]

NLG-1558-A-E23		(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메틸 N-(tert-뷰톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	78
		1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 3.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.58 (q, 1H, J = 6.5 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.82 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz).	
NLG-1557-B-E14		2-(다이메틸아미노)에틸 N ^α -(tert-뷰톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	38
NLG-1572-A-E39		2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸 N ^α -(tert-뷰톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	60
		1.29 - 1.35 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.60-1.67 (m, 5H), 3.17 - 3.35 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.84 - 3.93 (m, 2H), 4.10 (dq, 2H, J = 10.4, 6.4 Hz), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.09 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz), 7.21 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.9, 1.1 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.48 - 7.59 (m, 1H)	

[0291]

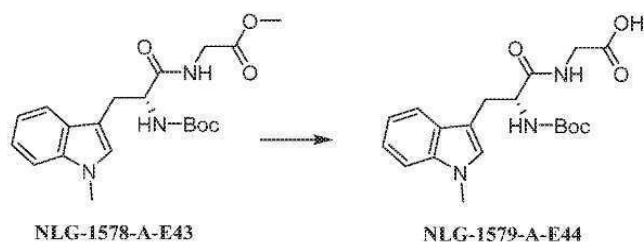
NLG-1556-A-E22		tert-부틸 N ^a -(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토팔-L-발리네이트	91
	0.69 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.75 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.42 (s, 18H), 1.98-2.03 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, J = 14.4, 7.2 Hz), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 6.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz)		
NLG-1561-A-E29		tert-부틸 4-(2-((N ^a -(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토팔)옥시)에틸)피페리딘-1-카복실레이트	92
	0.95-1.05 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.32-1.40 (m, 3H), 1.55 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 2.59 (dt, 2H, J = 2.7, 12.8 Hz), 3.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.94-5.00 (m, 2H), 5.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.52 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz).		
NLG-1563-A-E30		tert-부틸 4-(((N ^a -(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토팔)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트	83
	0.93-1.10 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.63-1.69 (m, 2H), 2.59 (tt, 2H, J = 2.4, 13.2 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 5.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.35 (br s, 1H), 6.86		

[0292]

	(s, 1H), 7.10 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.24 (dt, 1H, J = 1.2, 6.8 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz)		
NLG-1578-A-E43		메틸 N ^a -(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토팔글리시네이트	91
	1.25 (s, 9H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.67 및 3.69 (2개의 s, 3H), 3.70 및 3.71 (2개의 s, 3H), 3.90-3.92 (m, 2H), 5.21 and 4.48 (s, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz).		

[0293]

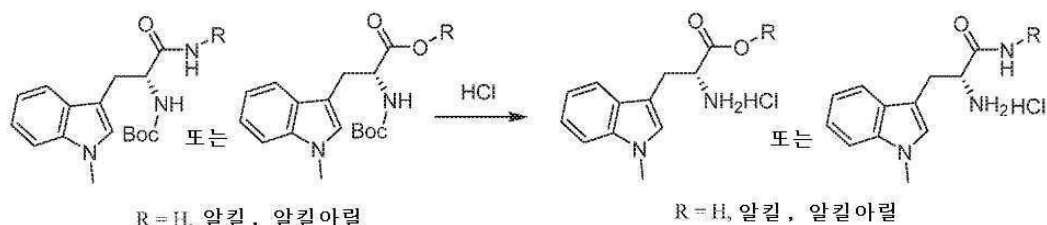
[0294] N^a-(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토팔글리신(NLG-1579-A-E44)의 합성



[0295]

[0296]

THF(10ml) 중의 **NLG-1578-A-E43** (300mg, 0.770mmol)의 용액에 물(2ml) 및 리튬 일수화물(49mg, 1.16mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 2.0시간 동안 주위 온도 하에 교반시켰다. 혼합물을 1M HCl로 (0℃에서) 중화시키고 나서, 얼음물(20ml)에 부었다. 수층을 EtOAc(3 x 35ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 목적으로 하는 생성물 (260mg, 90%)을 얻었다. ¹H NMR: 1.25 및 1.39(2개의 s, 9H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.81-4.05 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 5.20 - 5.33 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.59 (dt, 1H, *J* = 7.9 Hz)



[0297]

[0298]

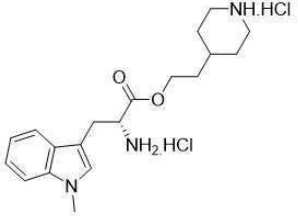
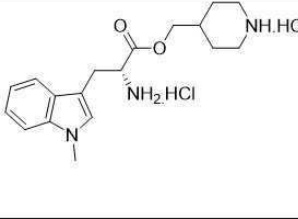
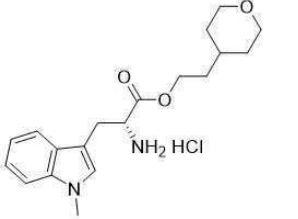
다이옥산(15ml) 중의 tBoc 보호된 아민(1.57mmol)의 혼합물에 실온에서 HCl(4ml, 다이옥산 중의 4.0M 용액)을 첨가하였다. 2.5시간 동안 교반시킨 후에, 용매를 감압 하에 증류시켰다. 잔사를 메틸 *tert*-부틸 에터(10ml)로 교반시키고 나서, 고체를 여과시키고, 감압 하에 건조시켜 목적으로 하는 생성물을 얻었다.

[0299]

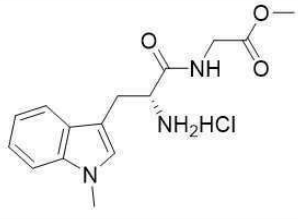
다음의 화합물을 상기 부문에 기재한 절차에 따라 합성하였다.

#	화합물	명칭	수율 (%)
NLG-1557		2-(다이메틸아미노)에틸 1-메틸-D-트립토판에이트 다이하이드로클로라이드	42
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄): 2.69 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.54 (m, Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.0 1.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H).		

[0300]

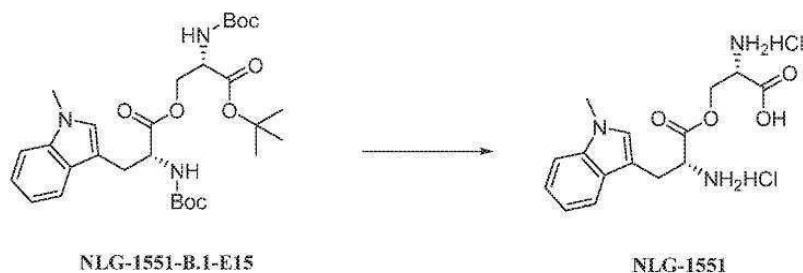
NLG-1561		2-(피페리딘-4-일)에틸 1-메틸-D-트립토판네이트 다이하이드로클로라이드	64
		(DMSO-d ₆) 1.24-1.45 (m, 5H), 1.60 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, J = 14.4, 7.6 Hz), 3.33-3.83 (m, 1H, DMSO로부터의 H ₂ O와 합병), 3.75 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.15 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.75 (br s, 3H), 8.95 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H)	
NLG-1563		피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트 다이하이드로클로라이드	50
		(DMSO-d ₆) 1.16-1.34 (m, 2H), 1.41 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 1.53 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 1.61-1.66 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.83 (br s, 3H), 9.06 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H)	
NLG-1572		2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸 1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드	94
		¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 0.93 - 1.11 (m, 2H), 1.18 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 1.26 - 1.43 (m, 4H), 3.14 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 14.7, 7.7	

[0301]

		Hz), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 4H), 4.04 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 4.17 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.04 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.16 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz), 8.69 (br s, 3H).	
NLG-1578		메틸 1-메틸-D-트립토판글리시네이트 하이드로클로라이드	93
		3.12 (dd, 1H, J = 14.7, 7.8 Hz), 3.25 (dd, 1H, J = 14.7, 5.7 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 7.20 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.21 (s, 2H), 9.15 (m, 1H).	

[0302]

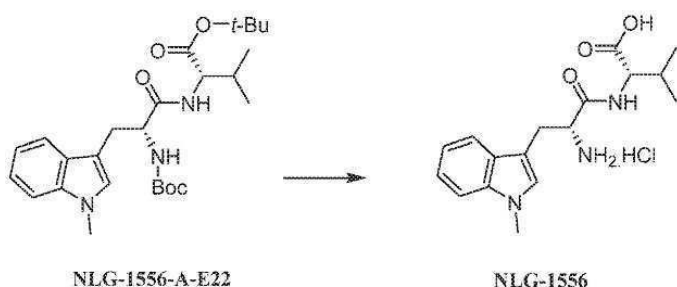
[0303] O-(1-메틸-D-트립토판)-L-세린 다이하이드로클로라이드(NLG-1551)의 합성



[0304]

[0305] CH_2Cl_2 (10ml) 중의 NLG-1551-B.1-E15(0.450g, 824.66mmol)의 용액에 HCl(2ml, 다이옥산 중의 4M 용액)을 0℃에서 첨가하고 나서, 용액을 실온으로 가온시켰다. 5시간 동안 교반시킨 후에, 용매를 증발시키고 나서, 반응물을 트라이플루오로아세트산(8ml)으로 희석시키고, 용액을 7시간 동안 실온에서 교반시켰다. 트라이플루오로아세트산을 증발시킨 후에, 반응물을 건조 HCl 용액(1ml, 다이옥산 중의 4 M 용액)으로 희석시키고 나서, 혼합물을 10분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜, 생성물을 에탄올:에터(10:90, 15ml)와 함께 분쇄하고 나서, 생성물을 여과시키고, 건조 에터(10ml)로 세척하였다. 생성물을 감압 하에 건조시켰다(0.190g, 61%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 3.22-3.28 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J = 15.4, 4.7 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.23 (t, 1H, J = 3.9 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 8.0, 4.9 Hz), 4.60 (d, 2H, J = 3.8 Hz), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

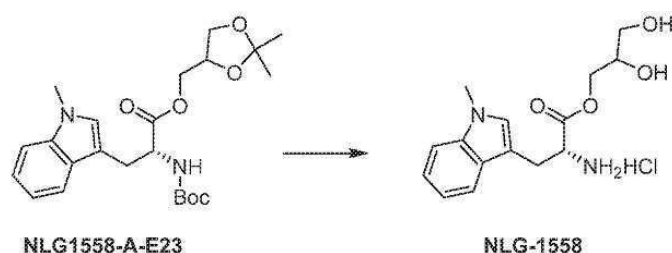
[0306] 1-메틸-D-트립토판-L-발린 하이드로클로라이드(NLG-1556)의 합성



[0307]

[0308] 격막 및 바늘 배출구를 구비한 RB 플라스크 내 다이옥산(7ml) 및 MeOH(1.20ml, 28.6mmol)를 교반시키면서 빙욕에서 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드(2.00ml, 28.6mmol)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 20분 동안 교반시키고 나서, MeOH(0.1ml)를 첨가하였다. NLG-1556-A-E22(678mg, 1.43mmol)를 함유하는 플라스크를 빙욕에 넣고 나서, 차가운, 새로 준비한 HCl(다이옥산 중의 4M)을 NLG-1556-A-E22를 함유하는 플라스크 내로 서서히 부었다. 용액을 실온으로 가온시키고 나서, 18시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하여 순수한 백색 고체(205mg, 40%)를 얻었다. (DMSO- d_6) 0.71-0.77 (m, 6H), 1.91-2.00 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J = 14.4, 8.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 14.4, 8.4 Hz), 3.73 (s, 3H), 4.12-4.17 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.2 (br s, 3H), 8.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz)

[0309] 2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드(NLG-1558)의 합성

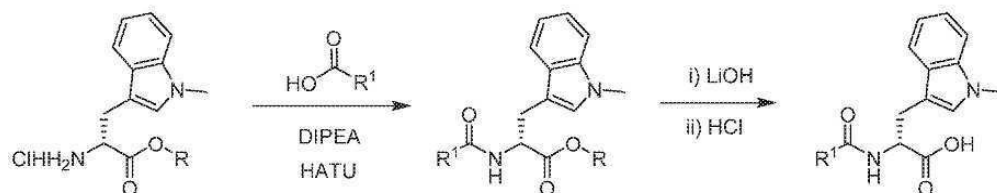


[0310]

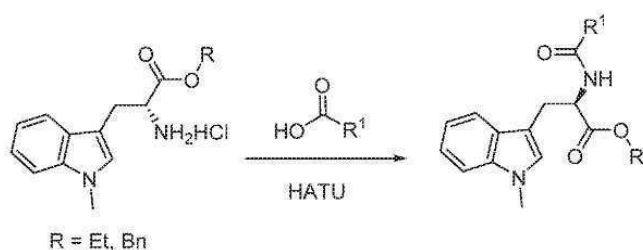
[0311] 0℃에서 HF(100ml) 중의 NLG1558-A-E23 (11.5g, 26.59mmol)의 용액을 TFA(16.3ml, 212.7mmol) 및 물(0.958g,

53.18mmol)을 첨가하고 나서, 냉각육을 제거하고 나서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. HCl(13.3ml, 53.18mmol; 다이옥산 중의 4.0M 용액)을 첨가하고 나서, 1시간 동안 교반을 지속하였다. 반응물을 40℃에서 45분 동안 교반시켰다. 침전된 백색 고체를 여과시키고 나서, MTBE를 이용하여 염산염(4.5g, 51%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.32-3.40 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.76-3.86 (m, 4H), 4.16-4.37 (m, 3H), 7.10 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

[0312] D-1MT의 유도체화를 위한 -NH₂ 및 -COOH 기의 유도체화를 위한 일반적 반응식



[0313]



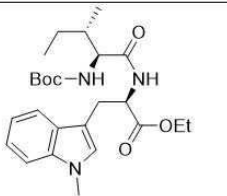
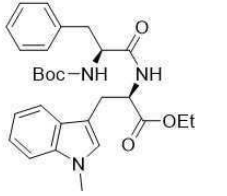
[0314]

[0315]

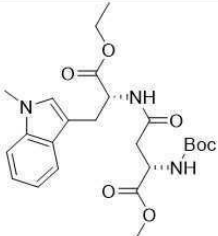
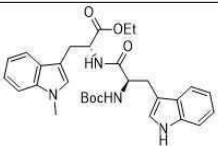
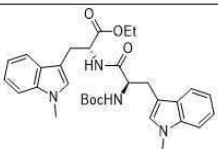
적절한 D-트립토판네이트 하이드로클로라이드 에스터(1.0g, 3.54mmol) 및 적절한 산(3.54mmol)을 0℃에서 아세트 나이트릴(50ml) 중에서 교반시켰다. HATU(1.48g, 3.89mmol) 및 iPr₂NEt(2.46ml, 14.15mmol)를 첨가하고 나서, 반응물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조질의 물질을 물(50ml) 및 다이클로로메탄(50ml)으로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고 나서, 수층을 다이클로로메탄(3 x 50ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50ml)로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적으로 하는 생성물을 얻었다.

#	화합물	명칭	수율(%)
NLG-1564-B-E31		에틸 N ^a -((tert-부톡시카보닐)-L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	92
	0.86 (dd, 6H, J = 6.2, 2.1 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.39 (s, 9H), 1.55-1.58 (m, 2H), 3.29 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 3H), 4.79-4.86 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 7.9 Hz)		

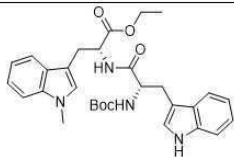
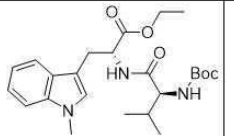
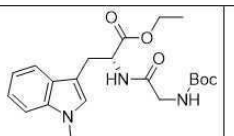
[0316]

NLG-1565- A-E32		에틸 N^a-((tert-부톡시카보닐)-L-아이소류실)- 1-메틸-D-트립토판네이트	93
		0.80-0.84 (m, 6H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (s, 9 H), 1.87 (m, 1H), 3.28 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 4.05- 4.16 (m, 2H), 4.85 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.95 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.10 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz), 7.20 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz).	
NLG-1566- A-E37		에틸 N^a-((tert-부톡시카보닐)-L-글루타민일)- 1-메틸-D-트립토판네이트	90
		1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.33 (s, 9H), 1.79 - 1.99 (m, 2H), 2.05 (ddd, 1H, $J = 15.2, 6.9, 5.7$ Hz), 2.18 (ddd, 1H, $J = 14.8, 8.6, 5.9$ Hz), 3.21 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.68 (s, 3H), 4.00 - 4.14 (m, 3H), 4.75 (dt, 1H, $J = 7.7, 5.9$ Hz), 5.22 (s, 1H), 5.55 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz), 7.14 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).	
NLG-1574- A-E40		에틸 N^a-((tert-부톡시카보닐)-L- 페닐알라닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	80

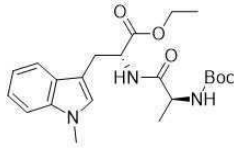
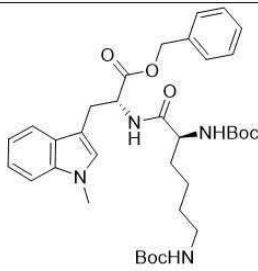
[0317]

		1.14 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.29 (s, 9H), 2.82 (s, 2H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H, $J = 14.78, 5.2$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.99 - 4.07 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.79 (q, 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.57 (s, 1H), 7.06 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz), 7.14 - 7.25 (m, 6H), 7.41 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).	
NLG-1585-A-E45		메틸 N ² -(tert-부톡시카보닐)-N ⁴ -((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)-L-아스파라기네이트	71
		1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.39 (s, 9H), 2.63 (dd, 1H, $J = 17.1, 6.1$ Hz), 2.95 (dd, 1H, $J = 17.2, 4.4$ Hz), 3.29 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.61 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.88 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).	
NLG-1546-B-E20		에틸 Na-((tert-부톡시카보닐)-D-트립토판)-1-메틸-D-트립토판네이트	97
		1.18 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.38 (s, 9H), 1.73 (br s, 1H), 3.13 (dd, 2H, $J = 5.4, 2.5$ Hz), 3.32 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.05 (dd, 2H, $J = 17.2, 7.2$ Hz), 4.43 (s, 1H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 - 7.25 (m, 5H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).	
NLG-1549-A-E26		에틸 Na-(Na-((tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판)-1-메틸-D-트립토판네이트	95
		1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.37 (s, 9H), 3.02 - 3.20 (m, 3H), 3.35 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.57 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.94 - 4.10 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H),	

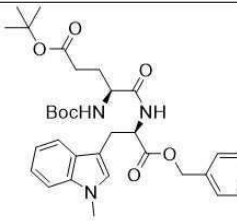
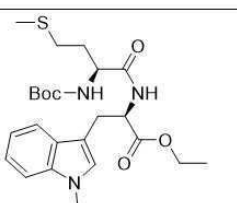
[0318]

		4.75 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.04 (s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz)	
NLG-1560- B-E28		에틸 N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-트립토판)-1- 메틸-D-트립토판네이트	97
		1.12 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (s, 9H), 2.90 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.05 - 3.32 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.91 - 4.10 (m, 2H), 4.44 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 6.18 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.27 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.04 (ddd, 1H, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz), 7.14 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.1, 1.2$ Hz), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 7.30 (dt, 1H, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.80 (s, 1H)	
NLG-1553- B-E21		에틸 N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-발릴)-1-메틸-D- 트립토판네이트	95
		0.80 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.19 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (s, 9H), 2.09-2.17 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94-3.97 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.93-4.95 (m, 1H), 6.45 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.87 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.2$ Hz)	
NLG-1554- A-E25		에틸 N ^α -((tert-부톡시카보닐)글리실)-1-메틸-D- 트립토판네이트	94
		1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.42 (s, 9H), 3.31 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H),	

[0319]

		6.50 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (s, 1H), 7.10 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)	
NLG-1555-A-E27		에틸 N ^a -((tert-부톡시카보닐)-L-알라닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	95
		1.20 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.29 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (s, 9H), 3.30 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 3.75 (s, 3H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 클로로폼과 합병됨), 7.52 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz)	
NLG-1548-A-E18		벤질 N ^a -(N ² ,N ⁶ -비스(tert-부톡시카보닐)-L-라이실)-1-메틸-D-트립토판네이트	91
		¹ H NMR (400 MHz, 클로로폼- <i>d</i>) δ 1.25 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.47 - 1.55 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.90 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.09 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 - 7.29 (m, CHCl ₃ 과 중첩되는 4H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).	

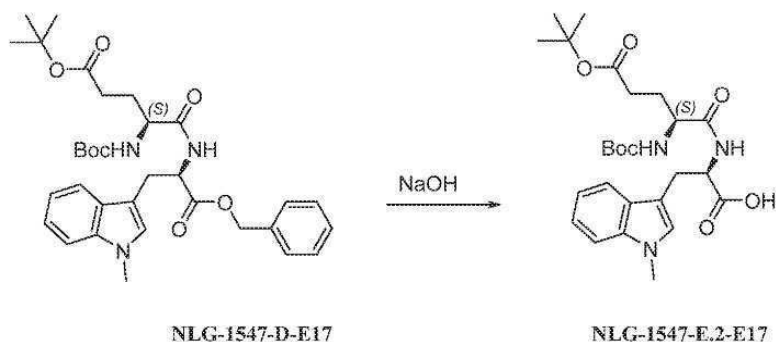
[0320]

NLG-1547-D-E17		tert-부틸 (S)-5-(((R)-1-(벤질옥시)-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트	93
		δ 1.38 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 2.20 (dt, J = 16.6, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 16.6, 7.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.36 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.90 (dt, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 5.00 - 5.14 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.70 (m 과 중복되는 s, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 4H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H).	
DD-00508-B-E078		에틸 N ^a -((tert-부톡시카보닐)-L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	84
		δ 1.21 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.30 (dd, J =5.7, 3.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (q, J =7.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J =7.5 Hz, 1H), 4.84 (q, J =6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J =7.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J =7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J =7.9 Hz, 1H).	

[0321]

[0322]

N^a-((S)-5-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-옥소펜타노닐)-1-메틸-D-트립토판(NLG-1547-E.2-E17)의 합성

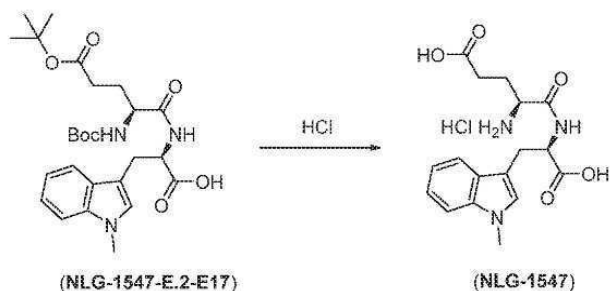


[0323]

[0324]

tert-부틸(S)-5-(((R)-1-(벤질옥시)-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트(800mg, 1.38mmol)를 MeOH(8ml) 및 THF(8ml) 중에서 현탁시켰다. 0℃로 냉각시킨 후에, NaOH 용액(2.4ml, 2M)을 첨가하고 나서, 반응물을 1시간 동안 교반시켰다. 용액을 1M HCl을 이용하여 pH = 4로 산성화시키고, 용매를 감압 하에 농축시켰다(40℃). 분별 깔때기에서 용액을 물과 DCM으로 나누고 나서, 유기층을 수집하였다. 수층을 DCM을 이용하여 추출하고 나서(2 x 15ml), 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 크로마토그래피 정제로 목적으로 하는 생성물(0.502g, 72%)을 얻었다. ¹H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ = 1.38 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.68 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 1.99 (m, 1H), 2.12 - 2.33 (m, 3H), 3.23 - 3.42 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.86 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.09 (dt, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.23 (CDCl₃과 중복되는 분명한 d, 1H,), 7.60 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

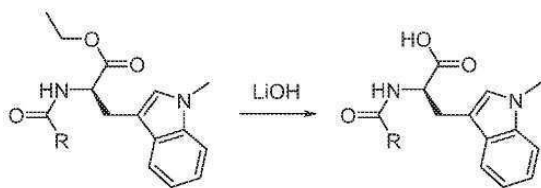
[0325] (S)-4-아미노-5-(((R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-5-옥소펜탄산 하이드로클로라이드(NLG-1547)의 합성



[0326]

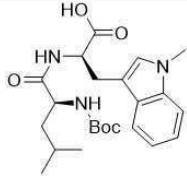
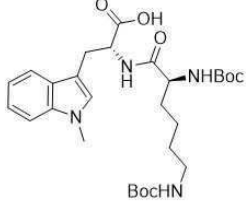
[0327] N^a-(S)-5-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-옥소펜타노닐)-1-메틸-D-트립토판(470mg, 0.93mmol)에 HCl(다이옥산 중의 4M)(4.7ml)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 용액을 농축시키고 나서, 고체를 MeOH 중에 용해시키고 나서, 활성탄으로 처리하고, 60℃로 1시간 동안 가열하였다. 셀라이트를 통해 용액을 여과시키고 나서, 여과액을 농축시켜 베이지색 고체로서 목적으로 하는 생성물(0.304, 85%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): (회전 이성질체의 혼합물) 1.73 - 2.21 (m, 4H), 2.93 - 3.12 (m, 1H), 3.14 - 3.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.83 (q, 1H, J = 5.8 Hz), 4.53 - 4.72 (m, 1H), 7.01 (tt, 1H, J = 7.3, 3.7 Hz), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H, J = 7.5, 3.5 Hz), 7.44 - 7.61 (m, 1H), 8.42 (br s, 3H), 8.83 - 9.10 (m, 1H).

[0328] 치환된 D-1MT 에틸 에스테르의 가수분해를 위한 일반적 방법

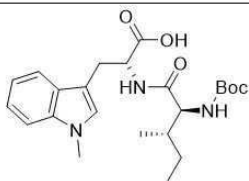
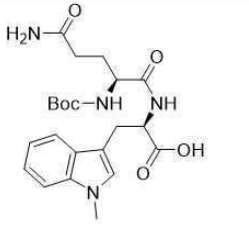


[0329]

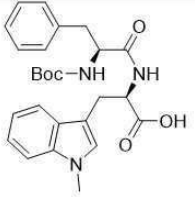
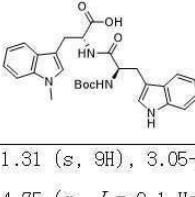
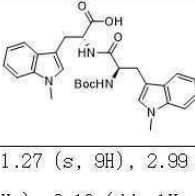
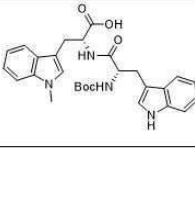
[0330] THF(10ml) 중의 적절한 아마이드(0.991mmol) 용액에 물(3ml) 및 리튬 일수화물(67mg, 1.59mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 주위 온도 하에 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 1M HCl(0℃에서)로 중화시키고 나서, 얼음물(20ml)에 부었다. 수층을 EtOAc(3 x 35ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적으로 하는 생성물을 얻었다.

#	화합물	명칭	수율(%)
NLG-1570-A-E33		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-류실)-1-메틸-D-트립토판	87
	0.76 - 0.96 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.40-1.54 (m, 3H), 3.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 15.1, 5.3 Hz), 3.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.9, 5.7 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.41 (td, 1H, <i>J</i> = 9.3, 5.4 Hz), 4.86 (q, 1H, <i>J</i> = 6.7, 5.8 Hz), 5.26 (d, 1H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 6.88 (br s, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 7.14 - 7.28 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz)		
NLG-1548-B-E18		N ^α -(N ² ,N ⁶ -비스(tert-부톡시카보닐)-L-라이실)-1-메틸-D-트립토판	91

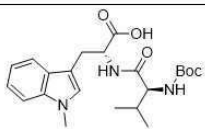
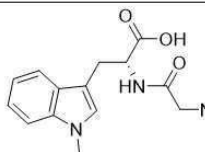
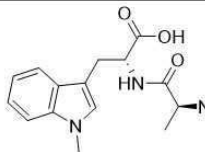
[0331]

	1.05 - 1.20 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 2.98 (br d, 2H), 3.15 - 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.84 - 4.04 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.69 (s, 1H), 4.85 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.43 (s, 1H), 5.73 - 6.18 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.18 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).		
NLG1571-A-E34		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-아이소류실)-1-메틸-D-트립토판	88
	0.75-0.88 (m, 8 H), 1.37 (s, 9H), 1.62-1.70 (m, 1H), 3.13-3.17 and 3.30-3.32 (2개의 m, 2H), 3.65 및 3.70 (2개의 s, 3H), 4.89-4.92 (m, 1H), 5.33 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.56 및 7.62 (2개의 d, 1H, $J = 8.0$ Hz).		
NLG1569-A-E38		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판	83
	1.34 (s, 9H), 1.59 (dd, 1H, $J = 14.1, 7.9$ Hz), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H, $J = 14.6, 7.9$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.2$ Hz), 3.69 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 12.70 (br s, 1H).		

[0332]

NLG1575-A-E41		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-페닐알라닐)-1-메틸-D-트립토판	75
		1.30 (s, 9H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.8, 5.8 Hz), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.41 (d, 1H, <i>J</i> = 6.7 Hz), 4.79-4.86 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.56 (d, 1H, <i>J</i> = 6.5 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.95-7.25 (m, 8H), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).	
NLG-1546-C-E20		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-D-트립토판)-1-메틸-D-트립토판	84
NLG-1549-B-E26		N ^α -(N ^α -((tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판)-1-메틸-D-트립토판	40
NLG-1560-C.1-E28		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-트립토판)-1-메틸-D-트립토판	91

[0333]

		1.35 (s, 9H), 3.08 (2.79 - 3.25, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 4.31 - 4.55 (m, 1H), 4.62 - 4.96 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.70 - 6.91 (m, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.12 - 7.25 (m, 4H), 7.44 (q, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (br s, 1H).	
NLG-1553-C-E21		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-발릴)-1-메틸-D-트립토판	100
		0.77 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.81 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.38 (s, 9H), 1.84-1.92 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 클로로폼과 합병됨), 7.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz)	
NLG-1554-B-E25		N ^α -((tert-부톡시카보닐)글리실)-1-메틸-D-트립토판	83
		1.39 (s, 9H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.2-3.74 (m, 5H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.17-7.27 (m, 2H, 클로로폼과 합병됨), 7.55 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)	
NLG-1555-B-E27		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-알라닐)-1-메틸-D-트립토판	86
		1.21 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (s, 9H), 3.19-3.38 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, 클로로폼과 합병됨), 7.57 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)	

[0334]

DD00510-A-E079		N ^α -((tert-부톡시카보닐)-L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판	92
1.36 (s, 9H), 1.68 - 1.87 (m, 2H), 1.94 및 2.01 (s, 3H), 2.25-2.43 (2 개의 m, 2H), 3.23 (dd, J=14.9, 6.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=14.6, 4.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.23-4.34 (2 개의 m, 1H), 4.82-4.94 (2 개의 m, 1H), 5.52 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.99 (m, 2H), 7.09 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz 1H)			

[0335]

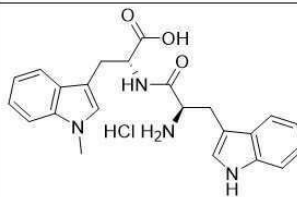
[0336]

^tBoc 탈보호를 위한 일반적 방법.

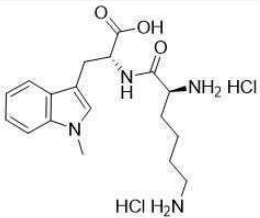
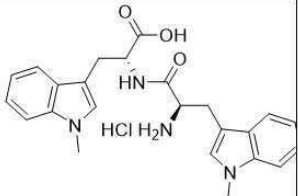
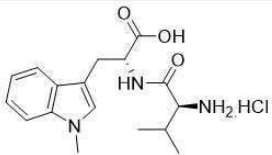
[0337]

다이옥산(2ml) 중의 적절한 ^tBoc 보호 아민(0.707mmol) 용액에 HCl 용액(1.77ml, 다이옥산 중의 4.0M 용액)을 0℃에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 가온시키고 나서, 2.5 내지 18시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 회전 증발기를 이용하여 용매를 제거하였다. 고체를 건조 에터(15ml)로 희석시키고 나서, 생성물을 여과시켜 조질의 생성

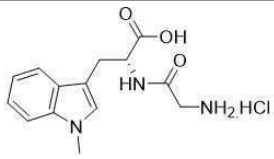
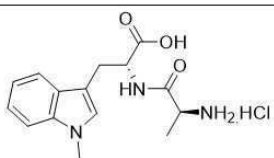
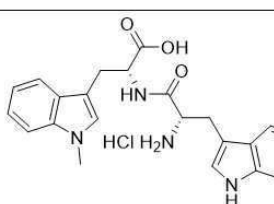
물을 얻었다. 조질의 물질을 고진공 하에 건조시켜 목적으로 하는 생성물을 얻었다.

#	화합물	명칭	수율(%)
NLG-1546		N ^α -(D-트립토팔)-1-메틸-D-트립토팔 하이드로클로라이드	95
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 3.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.36 (d, 1H, <i>J</i> = 4.9 Hz), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (t, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 4.74 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 7.14 (td, 2H, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz,		

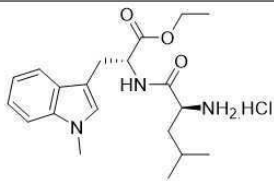
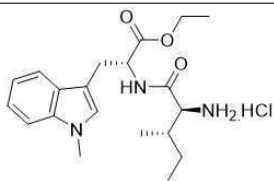
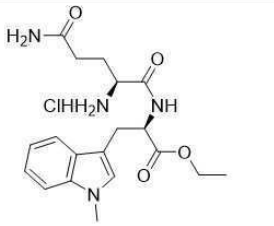
[0338]

	1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.2 Hz)		
NLG-1548		N ^α -(L-라이실)-1-메틸-D-트립토팔 다이하이드로클로라이드	87
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.88 - 1.13 (m, 2H), 1.33 - 1.56 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.95 - 3.10 (m, 1H), 3.15 - 3.24 (m, 1H), 3.42 (H ₂ O와 중복되는 분명한 q, 1H, J = 7.0 Hz), 3.73 (s, 3H), 4.50 - 4.67 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.02 (br s, 3H), 8.20 (br s, 3H), 8.83 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 12.93 (br s, 1H)		
NLG-1549		1-메틸-N ^α -(1-메틸-D-트립토팔)-D-트립토팔 하이드로클로라이드	92
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 3.10 (td, 2H, J = 15.5, 7.9 Hz), 3.24 (ddd, 2H, J = 17.5, 15.1, 5.9 Hz), 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 4.02 (dd, 1H, J = 8.3, 5.1 Hz), 4.58 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 7.04 (td, 2H, J = 7.4, 4.2 Hz), 7.09 - 7.23 (m, 4H), 7.40 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.97 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 12.82 (br s, 1H)		
NLG-1553		N ^α -(L-발릴)-1-메틸-D-트립토팔 하이드로클로라이드	92
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.54 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.72 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.89-1.94 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, J = 14.8, 9.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 14.6,		

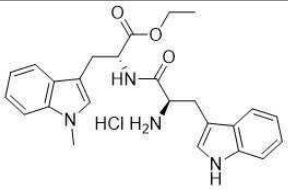
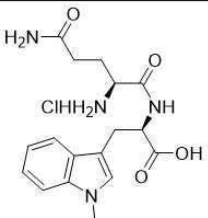
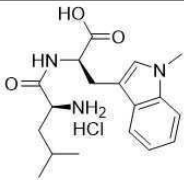
[0339]

		5.0 Hz), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.61-4.66 (m, 1H), 7.01 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.09 (br s, 3H), 8.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 12.8 (br s, 1H)	
NLG-1554		N ^α -글리실-L-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	87
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 3.02-3.08 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.55-4.58 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.13 (br s, 3H), 8.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 12.87 (br s, 1H)	
NLG-1555		N ^α -(L-알라닐)-L-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	44
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 1.18 (d, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.16 (br s, 3H), 8.88-8.92 (m, 1H)	
NLG-1560		N ^α -(L-트립토피)-L-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	90
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.88 (dd, 1H, J = 14.7, 8.2 Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 14.5, 7.9 Hz), 3.08 (dt, 2H, J = 14.7, 5.0 Hz), 3.63 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 4.55 (q, 1H, J = 7.9), 6.87 (dd, 1H, J = 8.0, 7.0 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.01 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.34 (d,	

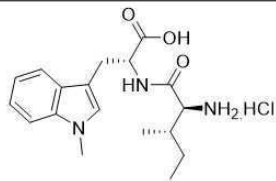
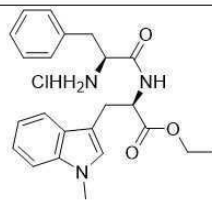
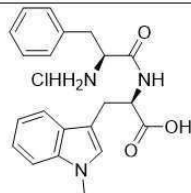
[0340]

		2H, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (dd, 2H, $J = 8.0, 5.1$ Hz), 8.09 (s, 3H), 8.95 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 11.02 (s, 1H)	
NLG-1564		에틸 N ^α -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드	93
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.70 (t, 6H, $J = 5.7$ Hz), 1.13 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.38 - 1.23 (m, 3H), 3.01 (dd, 1H, $J = 14.5, 9.4$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.2$ Hz), 3.70 (s, 3H), 4.08 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 7.00 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.0, 1.0$ Hz), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 8.18 (br s, 3H), 8.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz).	
NLG-1565		에틸 N ^α -(L-아이소류실)-1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드	93
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.60 - 0.66 (m, 6H), 0.75 - 0.82 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.63 (br s, 1H), 3.02 (dd, 1H, $J = 14.6, 9.4$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.2$ Hz), 3.61 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.62 (br s, 1H), 7.01 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.10 - 7.14 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.00 (br s, 2H), 8.85 (br s, 1H).	
NLG-1566		에틸 N ^α -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드	59
		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.08 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H, $J = 14.4, 8.4$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J = 14.4, 6.0$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.03 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (q, 1H,	

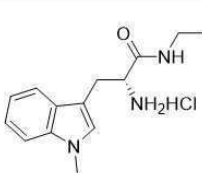
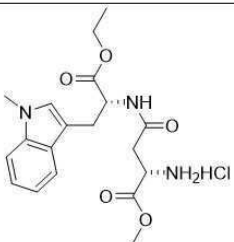
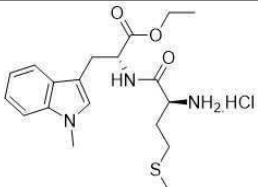
[0341]

		$J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.93 (s, 1H), 7.02 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.0, 1.0 \text{ Hz}$), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.40 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 9.01 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$).	
NLG-1567		에틸 N ^a -(D-트립토팔)-1-메틸-D-트립토팔네이트 하이드로클로라이드	97
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.91 (br s, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.25 (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.33 (dd, 1H, $J = 14.5, 4.4 \text{ Hz}$), 3.66 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.7 \text{ Hz}$), 4.10 (m, 1H), 4.87 (dt, 1H, $J = 8.5, 5.5 \text{ Hz}$), 6.71 (d, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.51 (d, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.15 (s, 1H).	
NLG-1569		N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토팔 하이드로클로라이드	97
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.79-1.84 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H, $J = 14.6, 8.5 \text{ Hz}$), 3.19 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.2 \text{ Hz}$), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 4.53 (td, 1H, $J = 8.3, 5.2 \text{ Hz}$), 6.93 (s, 1H), 7.00 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.0, 1.0 \text{ Hz}$), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H, $J = 8.3, 0.9 \text{ Hz}$), 7.38 (s, 1H), 7.54 (dt, 1H, $J = 7.9, 1.0 \text{ Hz}$), 8.28 (d, 2H, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 8.87 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$)	
NLG-1570		N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토팔 하이드로클로라이드	95

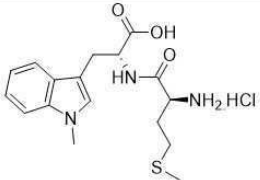
[0342]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.68 (t, 6H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 1.34 - 1.17 (m, 3H), 2.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 9.6 Hz), 3.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 4.7 Hz), 3.34 - 3.40 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.52 - 4.62 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.17 (br s, 2H), 8.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz)		
NLG-1571		N ^a -(L-아미노트립토판)-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	94
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 0.55-0.65 (m, 6 H), 0.71 - 0.75 (m, 1H), 1.03-1.12 (m, 1H), 1.57 - 1.63 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 9.8 Hz), 3.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 4.7 Hz), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.58-4.64 (m, 1H), 7.0 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 8.10 (br s, 3H), 8.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz).		
NLG-1574		에틸 N ^a -(L-페닐알라닌)-1-메틸-D-트립토판에이트 하이드로클로라이드	60
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.15 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.52 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.7, 9.9 Hz), 3.17 - 3.23 (m, 3H), 3.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.9, 4.1 Hz), 3.64 (s, 3H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.83 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.99 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 6.9, 1.1 Hz), 7.31 - 7.05 (m, 7H), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz)		
NLG-1575		N ^a -(L-페닐알라닌)-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	91

[0343]

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 2.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 13.9, 7.1 Hz), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 5.3 Hz), 3.35 (br s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.05 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.1, 5.6 Hz), 4.51 (td, 1H, <i>J</i> = 8.2, 5.3 Hz), 6.92 - 6.94 (m, 2H), 6.99 - 7.18 (m, 6H), 7.36 (dt, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dt, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).		
NLG-1579		1-메틸-D-트립토판글리신 하이드로클로라이드	90
	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄): 3.25 (dd, 2H, <i>J</i> = 14.8, 7.9 Hz), 3.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.8, 6.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.92 (d, 2H, <i>J</i> = 5.5 Hz), 4.14-4.19(m, 1H), 7.09 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.16- 7.24 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.67 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz).		
NLG-1585		메틸 N ⁴ -((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)-L-아스파라기네이트 하이드로클로라이드	92
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.12 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 2.64-2.76 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.5, 8.2 Hz), 3.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.6, 5.9 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.57 (td, 1H, <i>J</i> = 8.0, 5.9 Hz), 7.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.39 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz), 7.51 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz), 8.27 (s, 3H), 9.00 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz)		
NLG-3272-01		에틸 N ⁴ -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드	90

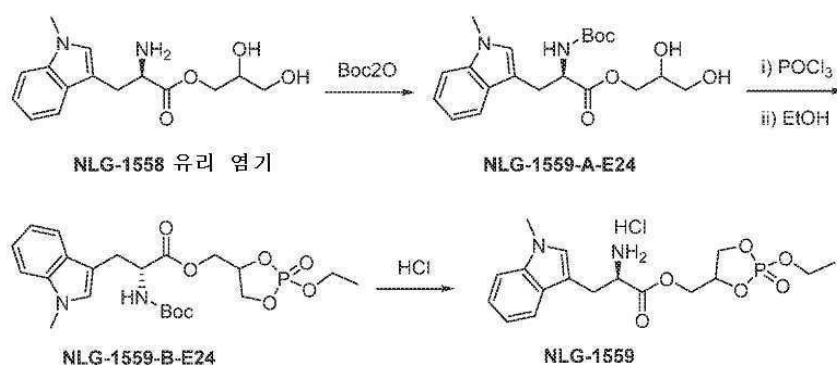
[0344]

	¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.69 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.61 - 2.82 (m, 2H), 3.59 (dd, <i>J</i> =14.5, 9.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> =14.6, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.63 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 5.05 - 5.22 (m, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.75 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 2H), 9.60 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H).		
NLG-3380-01		N ^a -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	76
	¹ H NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.73-1.77 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.11-2.17 (m, 2H), 3.03 (dd, <i>J</i> =14.6, 9.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, <i>J</i> =14.6, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.67 (m, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H)		

[0345]

[0346]

(2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다이옥사포스포란-4-일)메틸 1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드(NLG-1559)의 합성



[0347]

[0348]

2,3-다이하이드록시프로필 N^a-(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트(NLG-1559-A-E24)

[0349]

0℃에서 아세트나이트릴(10mℓ) 중의 용액 NLG-1558 유리 염기(0.750mg, 2.57mmol) 용액에 Boc₂O(560mg, 2.57mmol)를 첨가하고 나서, 반응을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적으로 하는 생성물(760mg, 75%)을 얻었다. ¹H NMR: 1.34 (s, 9H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 4H), 4.01-4.08 (m, 2H), 5.01-5.04 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.05 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.16 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz).

[0350]

(2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다이옥사포스포란-4-일)메틸 Na-(tert-부톡시카보닐)-1-메틸-D-트립토판네이트(NLG-1559-B-E24)

[0351]

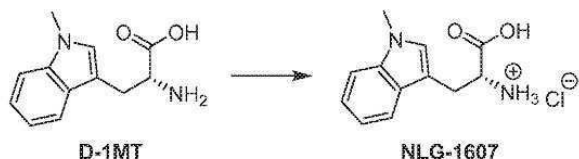
0℃에서 건조 피리딘(2mℓ) 중의 NLG-1559-A-E24 (650mg, 1.66mmol) 용액에 POCl₃을 첨가하고 나서, 용액을 실온으로 가온시켰다. 밤새(18시간) 교반시킨 후에, 에탄올(1.5mℓ)을 첨가하고 나서, 반응을 4시간 동안 계속하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다(460mg, 57%). ¹H NMR: 1.13 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.30 (s, 9H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.19-4.44 (m, 3H), 4.55-4.57 (m, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 6.79 and 6.83 (2개의 s, 1H), 7.01 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.12 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz).

[0352] (2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다iox사포스폴란-4-일)메틸 1-메틸-D-트립토판네이트 하이드로클로라이드(NLG-1559)

[0353] 0℃에서 건조 CH₂Cl₂(10ml) 중의 용액 NLG-1559-B-E24(550mg, 1.14mmol)에 무수 HCl(1.4ml, 다이옥산 중의 4 M 용액)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 2시간 동안 교반시킨 후에, 용매를 감압 하에 제거하여 조질의 물질을 건조 에터로 세척하였다(3 x 15ml). 백색 고체를 여과시키고 나서, 생성물을 감압 하에 건조시켰다(0.241g, 61%). (CD₃OD-d₄) 1.20 (td, 3H, J = 7.1, 4.3 Hz), 3.26-3.42 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H, J = 5.1, 3.0 Hz), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.95 (h, 2H, J = 7.1 Hz), 4.21-4.36 (m, 3H), 4.37-4.53 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.4 Hz).

[0354] 약제학적으로 허용 가능한 염 조성물(들)

[0355] (R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 클로라이드(NLG-1607)의 합성

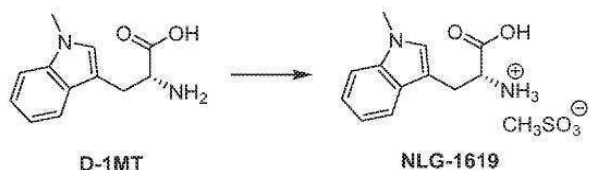


[0356]

[0357] 빙냉 수성 HCl(15.5ml, 30.9mmol; 2M) 용액에 D1MT(4.5g, 20.6mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반시킨 후에, 맑은 용액을 감압 하에 증발시키고 나서, 조질의 물질을 에탄올(40ml)을 이용하여 3회 증발시켰다. 조질의 물질을 에탄올 및 *tert*-부틸메틸에터 중에서 교반시키고 나서, 여과시켜 목적으로 하는 생성물(4.25g, 81%)을 얻었다.

[0358] 대안의 방법을 개발하였고, 대략 10g의 D-1MT를 100ml의 아세트나이트릴을 지니는 250ml 유리병에서 현탁시켰다. 아세트나이트릴(511.2mg/ml) 중에 사전 용해시킨 10ml HCl 용액을 유리 염기:산에 대해 1:1 몰비에 따라 D-1MT 유리 형태 용액에 첨가하고, 이어서, 실온에서 밤새 진탕을 계속하여 염을 형성하였다. 여과된 고체를 진공 하에 30℃에서 밤새 건조시켰다. 백색 분말(11.1g)을 상기 과정에 의해 얻었고, XRPD, DSC 및 TGA에 의해 특성규명하였다(도 1 내지 도 2). 순도는 HPLC 분석에 기반하여 99.7% 면적이었고, 화학량론을 ELSD에 의해 분석하였으며, 계산한 몰비(API:HCl 산)는 1:1.0이었다. 편광 현미경(PLM)에 의해 그리고 X-선 분말 분산 분광 측정법(XRPD, 도 1)에 의해 평가한 바와 같이 분말은 결정질이였다. 열중량측정(TGA) 및 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 평가하여 염은 무수였다(도 2).

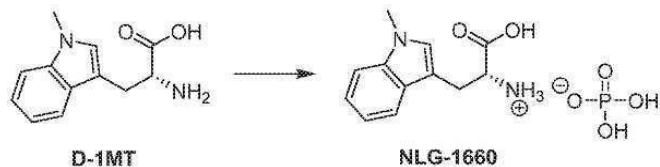
[0359] (R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 메탄설포네이트(NLG-1619)의 합성



[0360]

[0361] DI 물(50ml) 중의 메탄 설포산(1.50ml, 22.9mmol) 교반 용액에 100mg 부분으로 D-1MT(1.0g, 4.48mmol)를 첨가하였다. 용액이 균질하게 될 때까지 3시간 동안 75℃에서 용액을 격렬하게 교반시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 나서, 고체를 수집하였다(1.38g, 96%). ¹H NMR(메탄올-d₄, 400 MHz): δ = 2.69 (s, 3H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 15.3, 4.9 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.25 (dd, 1H, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.10 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.21 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J=8.3, 1.1 Hz), 7.62 (dt, 1H, J = 8.0, 0.9 Hz)

[0362] (R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 다이하이드로젠 포스페이트(NLG-1660)의 합성

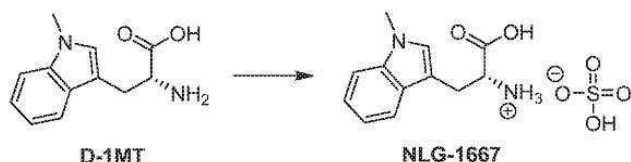


[0363]

[0364] 50℃에서 탈이온수(30ml) 중의 인산 (0.673g, 6.87mmol) 용액에 D-1MT(0.5g, 2.29)를 적가하고 나서, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 이어서 용액을 그의 본래 용적의 절반으로 농축시키고 나서, 실온에서 밤새 두었다. 얻어진 침전물을 여과시키고 나서, 차가운 에탄올로 세척하고, 건조시켜 백색 고체로서 **NLG-1660**(0.250, 34%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.95 (dd, 1H, $J = 15.1, 8.6$ Hz), 3.22 - 3.29 (m, 1H), 3.46 (dd, 1H, $J = 8.6, 4.2$ Hz), 3.71 (s, 3H), 7.00 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz).

[0365] 대안의 방법을 개발하였고, 대략 10g의 D-1MT를 100ml의 THF를 지니는 500ml 유리병에서 현탁시켰다. THF(792.3 mg/ml) 중에 사전 용해시킨 20ml의 H_3PO_4 용액을 유리 염기:산에 대해 1:3 몰비에 따라 D-1MT 유리 형태 용액에 첨가하고, 이어서, 실온에서 밤새 진탕을 계속하여 염을 형성하였다. 여과된 고체를 진공 하에 30℃에서 밤새 건조시키고 나서, XRPD, DSC, TGA 및 ELSD에 의해 확인하였다. 백색 분말(11.1g)을 얻었고, 이는 PLM 및 XRPD 패턴에 의해 결정질인 것을 나타내었다(도 3). 염은 DSC 및 TGA 데이터에 기반하여 무수였다(도 4). 순도는 99.8%였고, 화학량론을 ELSD에 의해 분석하였으며, 계산한 몰비(유리 염기:인산)는 1:0.57이었다.

[0366] **(R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 하이드로젠 황산염(NLG-1667)의 합성**

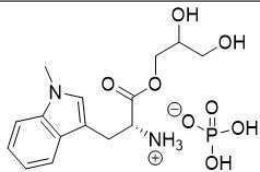
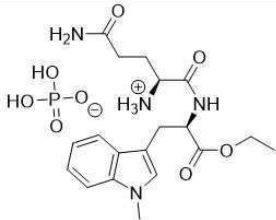


[0367]

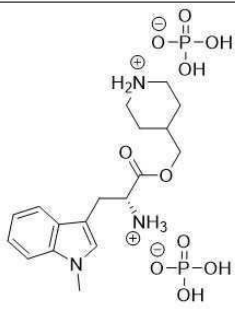
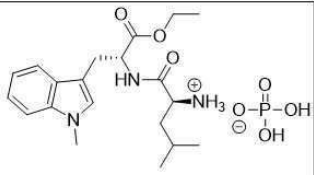
[0368] 실온에서 물/THF(4:1, 100ml) 중의 D-1MT(1.00g, 4.58mmol)의 현탁액에 0.5M H_2SO_4 (9.16ml, 4.58mmol)를 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 백색 고체를 여과시키고, 차가운 THF로 세척하여 D-1MT의 황산염 (0.429g, 34%)을 얻었다. ($\text{DMSO}-d_6$) 3.17 (dd, 1H, $J = 15.1, 7.2$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 15.0, 5.3$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.96 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 7.04 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.52 (br s, 4H).

[0369] **인독시모드 프로드러그의 일인산염 및 이인산염의 생성을 위한 일반적 방법.**

[0370] 0℃에서 EtOH(5ml) 중의 유리 염기(0.747mmol) 용액에 인산(0.747mmol; EtOH 1ml 중의 용액)을 첨가하거나 또는 (다이하민의 경우에 1.494mmol) 혼합물을 실온으로 가온시키고, 5 내지 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 나서, 잔사를 메틸 *tert*-뷰틸에터(10ml)로 희석시키고, 1 내지 5시간 동안 교반시킨 후에 고체를 여과시키고 나서, 감압 하에 건조시켜 목적으로 하는 생성물을 얻었다. **NLG-03380-02**에 대해, 이온 교환 수지를 이용하여 유리 염기를 **NLG-03380-01**로부터 생성하였다.

#	화합물	명칭	수율(%)
NLG-1626		(2R)-1-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-아미늄 다이하이드로젠 포스페이트	44
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 3.07-3.15 (m, 2H), 3.27-3.38 및 3.43-3.50 (m, 2H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 3.60-3.68 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 6.95 (br s, 3H), 7.02 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 70. 1.0 Hz), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz), 7.49-7.56 (m, 1H).		
NLG-1629		(S)-5-아미노-1-(((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1,5-다이옥소펜탄-2-아미늄 다이하이드로젠 포스페이트	59
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 1.10 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.06 (t, 2H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.44 (br s 1H), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 4.52 (q, 1H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 6.80 (s, 1H), 7.02 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.11- 7.16 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.82 (br s, 3H), 8.57 (s, 1H).		

[0371]

NLG-1664		(R)-4-(((2-아미노-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로파노일)옥시)메틸)피페리딘-1-ium 다이하이드로젠 포스페이트	31
	(DMSO-d_6) 1.35-1.56 (m, 4H), 1.63-1.68 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (dd, 1H, J = 5.1, 10.9 Hz), 3.88 (dd, 1H, J = 5.1, 11.1 Hz), 3.95 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.44 (br s, 10H)		
NLG-1665		(S)-1-(((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 다이하이드로젠 포스페이트	59
	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.77 (dd, 6H, J = 6.5, 6H, 2.2 Hz), 1.1 (t, 3H, J = 7.1, 7.1 Hz), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.39 - 1.49 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, J = 14.5, 8.4 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 14.4, 5.4 Hz), 3.40 (dd, 1H, J = 8.6, 5.7 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.06 (q, 2H, J = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.55 (td, 1H, J = 8.1, 8.1, 5.5 Hz), 5.52 (bs, 8H), 7.02 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz).		

[0372]

NLG-1670		(S)-6-(((R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산-1,5-다이아미늄 다이하이드로젠 포스페이트	81
¹ H NMR(산화중수소, 400 MHz): δ = 0.39 - 0.78 (m, 2H), 1.21 (ddd, 2H, J = 9.1, 6.8, 2.6 Hz), 1.28 - 1.49 (m, 2H), 2.39 (td, 2H, J = 7.4, 3.8 Hz), 3.08 (dd, 1H, J = 15.0, 10.9 Hz), 3.45 (ddd, 1H, J = 15.1, 4.5, 1.0 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.79 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.28 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.1, 1.1 Hz), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 7.9, 0.9 Hz) ppm			
NLG-1677		(R)-2-((1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-2-옥소에탄-1-아미늄 다이하이드로젠 포스페이트	80
(DMSO-d ₆) 3.01-3.05 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 8.44 (br s, 9H), 8.65 (s, 1H)			
NLG-03272-02		(S)-1-(((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-(메틸티오)-1-옥소부탄-2-아미늄 다이하이드로젠 포스페이트	75
¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.28 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.08 (dd, J=14.6, 8.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14.5, 5.2 Hz, 1H), 3.54 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.07 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.56 (q, J=6.8, 6.1 Hz,			

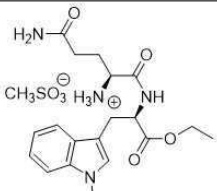
[0373]

		1H), 7.02 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 5H), 8.68 (d, J=7.7 Hz, 1H)	
NLG-03380-02		(S)-1-(((R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-4-(메틸티오)-1-옥소부탄-2-아미늄 다이하이드로젠 포스페이트	78
¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ (ppm) 1.63 - 1.70 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.13 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J=14.6, 9.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=14.7, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 4.51 (s, 1H), 7.00 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.20 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 6H)			

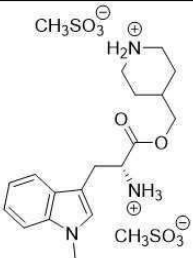
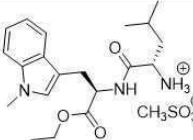
[0374]

[0375] 인독시모드 프로드러그의 모노 및 다이 메탄설포네이트 및 벤젠설포네이트 염의 생성을 위한 일반적 방법.

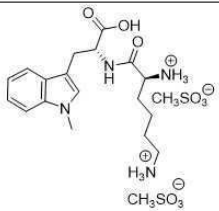
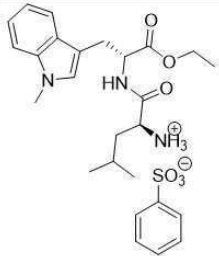
[0376] 실온에서 에탄올(10ml) 중의 유리 염기(0.25g, 0.723mmol)의 용액에 메탄설포 또는 벤젠설포산(다이아민의 경우에 0.723mmol 또는 1.446mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 에탄올을 증발시키고 나서, 조질의 물질을 메틸 *tert*-부틸 에터 중에서 1 내지 5시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과시키고 나서, 건조시켜 대응하는 메탄설포네이트 또는 벤젠 설포네이트 염을 수득하였다.

#	화합물	명칭	수율 (%)
NLG-1627		(2R)-1-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-아미늄 메탄설포네이트	41
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 2.31 (s, 3H), 3.24- 3.29 (m, 2H), 3.29 -3.41 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.1, 6.3 Hz), 4.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.0, 4.0 Hz), 4.28 (br s, 1H), 7.06 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.17 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.2, 7.1, 1.1 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.54 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.1, 0.9 Hz), 8.29 (br s, 3H).		
NLG-1631		((S)-5-아미노-1-((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1,5-다이옥소펜탄-2-아미늄 메탄설포네이트	78

[0377]

	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, J = 14.5, 8.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 14.5, 6.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.85 (q, 1H, J = 5.6 Hz), 4.06 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.59 (td, 1H, J = 8.0, 6.0 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.03 (ddd, 1H, J = 8.0, 6.9, 1.0 Hz), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.52 (dt, 1H, J = 7.9, 1.0 Hz), 8.12 (d, 3H, J = 5.6 Hz), 8.93 (d, 1H, J = 7.9 Hz).	
NLG-1662		(R)-4-(((2-아미노-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로판오일)옥시)메틸)피페리딘-1-이움 메탄설포네이트
	^1H NMR (DMSO- d_6) 1.25 (dt, 2H, J = 8.3, 34.3 Hz), 1.49 (ddd, 3H, J = 8.0, 12.1, 23.2 Hz), 2.50 (s, 6H), 2.54-2.69 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, J = 4.2, 11.0 Hz), 3.79 (dd, 1H, J = 4.1, 11.0 Hz), 3.96-4.07 (m, 1H), 6.88 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.13-8.33 (m, 3H), 8.59 (t, 1H, J = 10.5 Hz)	
NLG-1666		(S)-1-(((R)-1-에톡시-3-((1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-아미늄 메탄설포네이트
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.73 (dd, 6H, J = 8.2, 6.3 Hz, 6H), 1.16 (t, 3H, J = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, 2H, J = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.32 (dt, 1H, J = 13.0, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, J = 14.5, 9.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, 1H, J = 14.5, 5.3 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, J = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.64 (td, 1H, J = 8.8, 8.8, 5.5 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 9.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.01 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 1H).	

[0378]

NLG-1668		(S)-6-(((R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산-1,5-다이아미늄 메탄설포네이트	79
	¹ H NMR(메탄올-d ₄ , 400 MHz): δ = 0.82 - 0.98 (m, 2H), 1.26 - 1.40 (m, 2H), 1.42 - 1.56 (m, 2H), 1.73 (dt, 1H, J = 15.3, 7.5 Hz), 1.96 (dddd, 1H, J = 26.4, 16.4, 12.9, 6.1 Hz), 2.53 (ddd, 2H, J = 13.0, 6.6, 4.6 Hz), 2.71 (s, 6H), 3.14 (dd, 1H, J = 14.9, 10.0 Hz), 3.44 (ddd, 1H, J = 14.9, 4.6, 1.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.81 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz), 7.36 (dt, 1H, J = 8.3, 0.9 Hz), 7.60 (dt, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz) ppm		
NLG-1671		에틸 N ^a -((S)-2-(λ ⁴ -아잔일)-4-메틸펜타노닐)-1-메틸-D-트립토판네이트 베실레이트	68
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.73 (dd, 6H, J = 8.2, 6.3 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.1, 7.1 Hz), 1.24 (t, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.32 (dt, 1H, J = 13.0, 6.5, 6.5 Hz), 2.98 - 3.09 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, J = 14.5, 5.2 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, J = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.64 (td, 1H, J = 8.9, 8.9, 5.4 Hz), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 7.7, 1.9 Hz), 8.00 (s, 3H), 8.92 (d, 1H, J = 8.2 Hz).		

[0379]

[0380]

[0381]

인독시모드 및 인독시모드 프로드러그의 일, 이황산염 및 황산수소염의 생성을 위한 일반적 방법.

0℃에서 건조 THF(10ml) 중의 유리 염기(1.22mmol)의 용액에 THF(2ml) 중의 용액으로서 황산(0.611mmol 또는 1.22mmol)을 첨가하고 나서, 용액을 실온으로 가운시켰다. 2 내지 6시간 동안 교반시킨 후에, 용매를 증류시키고 조질의 물질을 메틸 *tert*-부틸 에터와 함께 교반시키고 나서, 고체를 여과시키고, 진공 하에 건조시켜 목적으로 하는 생성물을 수득하였다.

#	화합물	명칭	수율(%)
NLG-1628		(2R)-1-(2,3-다이하이드록시프로폭시)-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-아미늄 황산염	43
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 3.05-3.19 (m, 2H), 3.29 - 3.40 및 3.44-3.55 (2개의 m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.07 - 4.12 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.03 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51-7.57 (m, 1H).		
NLG-1630		(S)-5-아미노-1-(((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1,5-다이옥소스피란-2-아미늄 황산염	83
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 1.10 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 3.13 (qd, 2H, J = 14.5, 6.8 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 7.4, 5.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.55 (q, 1H, J = 1.6 Hz), 6.47 (br s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.03 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz).		

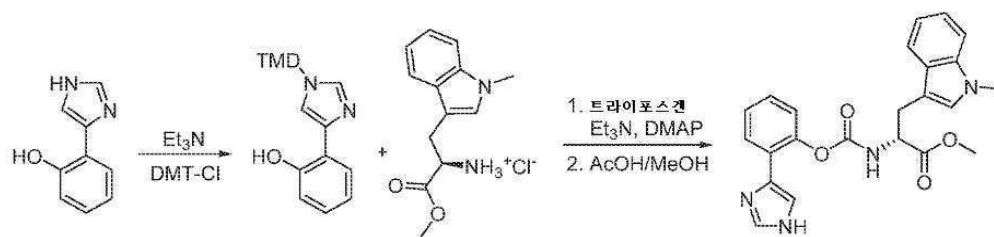
[0382]

NLG-1663		(R)-4-(((2-아모니오-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로파노일)옥시)메틸)피페리딘-1-이움 하이드로젠 설페이트	25
	(DMSO-d ₆) 1.08-1.30 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 1H), 2.64-2.84 (m, 2H), 3.11-3.35 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.22-4.27 (m, 1H), 5.79 (br s, 7H), 7.06 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.11-7.24 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.51 (s, 1H)		
NLG-1667		(R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 하이드로젠 설페이트	30
	(DMSO-d ₆) 3.17 (dd, 1H, J = 15.1, 7.2 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 15.0, 5.3 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.96 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.52 (br s, 4H)		
NLG-1669		(S)-6-(((R)-1-카복시-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산-1,5-다이아미늄 황산염	82
	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ = 1.08 - 1.58 (m, 7H), 2.55 - 2.71 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H, J = 14.6, 8.8 Hz), 3.21 (dd, 1H, J = 14.6, 4.9 Hz), 3.63 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.53 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.25 (br s, 6H) ppm		

[0383]

NLG-1691		에틸 N ^a -((S)-2-(λ ⁴ -아잔일)-4-메틸펜타노닐)-1-메틸-D-트립토판네이트 황산염	29
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.72 - 0.78 (m, 6H), 1.11 (t, 3H, J = 7.2, 7.2 Hz), 1.14 - 1.18 (m, 1H), 1.22 - 1.30 (m, 1H), 1.45 (dt, 1H, J = 13.5, 6.8, 6.8 Hz), 3.00 - 3.08 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J = 14.5, 5.6 Hz), 3.70 (s, 3H), 4.05 (q, 2H, J = 7.1, 7.1, 7.1 Hz), 4.54 (q, 1H, J = 7.5, 7.5, 7.4 Hz), 7.00 (t, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.11 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz).		

[0384]



[0385]

[0386] **(R)-메틸 2-(((2-(1H-이미다졸-4-일)페녹시)카보닐)아미노)-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로파노에이트(NLG-1264)의 합성**

[0387] DMF(3ml) 중의 2-(1H-이미다졸-4-일)페놀(1.0mmol)(문헌[J. Med. Chem., 2008, 51 (16), pp 4968-4977]에 따라 제조)의 용액에 트라이에틸아민(1.1mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후에, DMF(2ml) 중의 4,4'-다이메톡시트리틸 클로라이드(1.0mmol) 용액을 적가하였다. 질소 분위기 하에 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 얼음물(10ml)에 부었다. 고체를 여과시키고, 얼음물로 세척하고 나서, 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기층을 Na2SO4로 건조시키고 나서, 농축시킨 조질의 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 취하였다. DCM(3ml) 중의 (R)-메틸 2-아미노-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)프로파노에이트(0.5mmol)(문헌[Paul Cox, Donald Craig, Stephanos Ioannidis, Volker S. Rahn, Tetrahedron Letters 2005, 46, 4687]에 의해 기재된 바와 같이 제조)의 현탁액에 0℃에서 트라이포스겐(0.5mmol) 및 Et3N(2.0mmol)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반시키고 나서, 농축 건조시켰다. 조질의 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에서 즉시 사용하였다. 조질의 잔사를 DCM(5ml) 중에 용해시키고 나서, 페닐 이미다졸 유도체(0.5mmol) 및 DMAP(1.5mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 실리카겔의 플러그를 통해 조질의 잔사를 여과시키고 나서, 농축시켰다. 잔사에 MeOH(3ml) 및 AcOH(2ml)를 첨가하고 나서, 용액을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 용액을 물로 희석시키고 나서, 고체 K2CO3을 이용하여 염기성으로 만들었다(pH 대략 8 내지 9). EtOAc를 이용하여 수층을 추출하고 나서, 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다(Na2SO4). 조질의 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물(21% 수율)을 얻었다. 1H NMR: 3.20-3.48 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.61-4.75 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.90-7.30 (m, 7 H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.10-7.76 (m, 2H).

[0388] **실시예 2: 인독시모드 유리 염기의 고체 형태의 특성 규명**

[0389] D-1MT(HPLC 순도 99.6%) 유리 염기는 백색 분말이며, 이는 편광 현미경(PLM) 하에서 그리고 X선 분말 분산물 분광측정(XRPD)에 의해 복굴절, 바늘 형상 및 결정질 외관을 나타낸다(도 1). 이는 열 중량 측정(TGA) 및 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 293.8℃에서 개시에 의해 단지 단일 용융 흡열 피크 및 30 내지 200℃에서 대략 0.01% 중량 손실을 나타내는데, 이는 무수 형태임을 나타낸다. 이 결정질 형태는 비-검습성(0 내지 80 %RH에서 0.09% 체중 증가)이며, 역학적 수분 흡수 방법(dynamic vapor sorption method: DVS) 후에 변화를 나타내지 않는다. 더 나아가, 고체 분말 형태의 안정성 연구는 D-1MT가 4주 동안 시험 조건(25℃/60%RH, 40℃, 40℃/75%RH, 60℃ 및 70℃)에서 화학적으로 안정하다는 것을 나타낸다. 추가적으로, 이는 또한 0.1N HCl, 및 50mM 인산염 완충제 중의 용액, 24시간 동안 25℃에서 pH 2 내지 8에서 안정한 반면, 0.3% H2O2를 이용하여 pH 2 및 pH 8 완충제에서 약간의 분해(0.45% 내지 3.3%)를 나타낸다(대부분의 순도는 RRT=0.58임).

[0390] **실시예 3: 인독시모드 유리 염기 용해도의 특성 규명**

[0391] 완충제 또는 비완충제 용액 중에서 뿐만 아니라 모의 생물학적 유체(SGF, FaSSIF 또는 FeSSIF) 중에서 유리 염기로서 인독시모드의 용해도를 도 5에 나타낸다(속이 빈 기호). pH 2 내지 8의 수용액 중의 인독시모드의 용해도는 1.8 내지 2.0mg/ml이며, 더 높은 용해도는 pH <1.5 또는 >10이다. 중성 pH 범위에서 이런 낮은 용해도는 결정에서 인독시모드의 높은 분자 패킹 에너지에 기인할 가능성이 있는데, 이는 293.8℃의 매우 고융점에 의해 반영된다. 장 pH에 대응하는 pH 범위에서 인독시모드의 이런 낮은 용해도는 인간에서의 800 mg보다 더 높은 용량에서 제한적 용량 흡수를 부분적으로 설명할 수 있다. 따라서, 본 발명자들은 인독시모드의 염 또는 분무된 건조 분산물이 경구 투약 후에 용해도 및 노출을 증가시킬 수 있었는지의 여부를 연구하였다.

[0392] **실시예 4: 인독시모드 염 및 그들의 용해도의 특성 규명**

[0393] 인독시모드의 몇몇 염을 제조하고 나서, 그들의 물리화학적 특성을 평가하였다(표 2). 하이드로클로라이드, 황산염, 인산염, 헤미-인산염, 메실산염 및 헤미-메실산염은 PLM 및 XRPD에 의해 결정질 특성을 나타내고 TGA에 의해 무수인 고체 백색 분말이었다. 이들 염은 유리 염기보다 더 낮은 용점을 나타내었는데, 이는 1.5 초과 내

지 10 미만의 pH 범위에서 수 중에서 증가된 용해도를 시사한다. 대부분의 이들 염은 수 중에서 대략 4.7 내지 8.6mg/ml 및 SGF 중에서 5.5 내지 10.6mg/ml에 대해 용해도의 증가를 나타내며, 염산염은 물 또는 SGF 중에서 200mg/ml 초과까지 매우 상당한 증가를 나타낸다.

- [0394] 시험한 다른 인독시모드염은 말레산염이었는데, 이는 194℃의 낮은 융점 및 PLM 및 XRPD에 의해 불량한 결정도를 나타내었다. 이 염은 수화물 또는 용매화물 형태의 끈적한 백색 분말의 외관을 가진다(TGA에 의해 4.5% 중량 손실).
- [0395] 토실산염은 갈색 오일의 외관을 나타내는데, 이는 활성 성분의 장 흡수를 증가시킬 수 있기 때문에 유리할 수 있다.
- [0396] 다른 염은 덜 바람직한 물리 화학적 특성을 가졌다. 예를 들어, 락테이트 및 N-메틸 글루카민은 인독시모드에 의해 염을 형성하지 않으며, 결정은 인독시모드 유리 염기 결정과 N-메틸 글루카민 또는 락테이트 결정의 혼합물을 나타내었다.
- [0397] 나트륨 염은 결정질 형상을 나타내지 않으며, TGA 또는 DSC에 의해 매우 낮은 용융 및 다중 분해 피크를 지니는 수화물 또는 용매화물이었고, 따라서 추가로 특성규명하지 않았다.

표 2

인독시모드 및 그의 염의 물리 화학적 특성

염	외관	DSC (용융 또는 분해 지점)	TGA (중량 손실)	화합량론 (APT:산)	순도	결정화도		흡습성 (0 내지 80% RH)	용해도 (25°C, mg/mL)	
						PLM	XRPD		물 (pH)	SIF (pH)
유리 염기	무수 백색 분말	293.80°C	대략 0.01% (30 내지 200°C)	-	99.6	있음	있음 (유리 염기)	0.09	1.8 (6.03)	3.6 (2.32)
HCl 염	무수 백색 분말	230.59°C	대략 0.13% (30 내지 120°C)	1 : 1.05	99.7	있음	HCl 염 형태 1	0.017	> 200 (1.06)	> 200 (1.03)
황산염	무수 백색 분말	225.86°C	대략 1.89% (26 내지 120°C)	1 : 0.51	99.6	있음	황산염 형태 1	3.4	4.7 (2.03)	5.5 (1.68)
헤미-인산염	무수 백색 분말	216.1°C	대략 0.6% (30 내지 150°C)	1 : 0.60	99.0	있음	인산염 형태 1	-	8.6 (2.42)	10.6 (2.05)
인산염	무수 백색 분말	225.09°C	대략 0.15% (30 내지 150°C)	1 : 1.01	98.9	있음	인산염 형태 1	1.7	8.32 (NA)	9.83 (NA)
헤미- 메실산염	무수 백색 분말	266.2°C	대략 0.3% (30 내지 150°C)	1 : 0.56	99.7	있음	불량한 결정질	-	5.5 (2.34)	6.0 (1.84)
메실산염	무수 백색 분말	209.71°C	대략 0.18% (30 내지 150°C)	1 : 0.98	99.5	있음	메실산염 + 유리 염기	0.12*	5.1 (1.84)	6.0 (1.43)
말레산염	수화물 또는 용매화물	102.6°C 194.3°C	대략 4.5% (25 내지 150°C)	1 : 0.50	99.3	있음	말레산염 형태 1	-	-	-
토실산염	갈색 오일	-	-	-	97.3	없음	해당 없음	-	-	-
락트산염	백색 현탁액			1:01			락트산 + 유리 염기			
N-메틸 글루카민	백색 현탁액			1:01			글루카민 + 유리 염기			
나트륨염	수화물 또는 용매화물	63.82°C	대략 16.9% (30 내지 100°C)	1 : 1.03	98.8	없음	Na 염 형태 1	-	-	-

실시예 4: 인독시모드의 분무 건조 분산물

위장액 중에서 인독시모드의 초포화 상태를 생성하고 유지함으로써 분자 흡수를 증가시켜, 그의 흡수가 향상될 수 있는지의 여부를 평가하기 위해 인독시모드 분무된 건조 분산물(SDD) 제형의 목록을 만들었다. 이 연구에서, 2가지 방법(열간 분무 건조 - 분무 건조 전에 110°C까지 제형 용액을 가열, 및 염기성 분무 건조 - 분무 건조 전에 제형 pH를 대략 11.5(실온)까지 상승)에 의해 SDD 제형을 제조하였다. 모의 위 완충제(gastric buffer: GB) 및 모의 장액(simulated intestinal fluid: SIF) 중에서 시험관내 용해 시험에 의해 각각의 SDD 제형의 성능을 연구하였다. 표 3에 나타난 바와 같이, C_{maxGB} 는 충분한 SDD 제형이 30분 동안 GB 중에 용해되었을 때 용액 중의 인독시모드의 최대 농도를 나타내고; C_{max90} 은 SDD가 90분 동안 SIF 중에서 용해되었을 때 최대 인독시모드 농도를 나타내며; UltraC₉₀은 90분의 용해 다음에 임의의 미립자를 제거하기 위한 초원심분리 후의 SIF 중의 농

도를 나타내고, UltraC₁₂₀₀은 1200분의 용해 다음에 임의의 미립자를 제거하기 위한 초원심분리 후에 SIF 중의 농도를 나타낸다. SDD 제형을 동물뿐만 아니라 인간에서 투약할 때 GB 및 SIF 중의 인독시모드의 향상된 농도는 인독시모드의 흡수를 증가시키는 것으로 예상되었다. 이들 SDD 제형을 평가하기 위한 다른 기준은 이들 제형에서 인독시모드의 물리적 및 화학적 안정성이었다. 열간 분무 약물 방법에 의해 제조된 SDD 제형은 염기성 공정 분무 건조에 의해 제조된 것보다 일반적으로 더 안정하다는 것을 발견하였다. 추가로, 분말 중의 더 높은 약물 부하가 바람직했는데, 이것이 최종 제형의 투약량을 감소시키기 때문이다. 모든 이들 기준에 기반하여, 원숭이에서의 추가적인 생체내 PK 연구를 위해 두 SDD 제형을 선택하였다. 첫 번째 것은 50% 인독시모드/ 50% PVPVA-64인데, 이는 인독시모드보다 1.8배 증가된 예측된 장 농도를 나타내고(UltraC₉₀ 3293ng/mL 대 1849ng/mL); 두 번째는 50% 인독시모드/ 50% 아피니솔 126인데, 이는 인독시모드보다 2.3배 더 높은 예측된 장 농도를 나타내었다(UltraC₉₀ 4340ng/mL 대 1849ng/mL). 이들 SDD는 더 양호한 안정성 특성을 나타낸 열간 건조 분무에 의해 제조하였다.

표 3

인독시모드의 분무된 건조 분산물 제형에 대한 용해 시험

조성물	공정 방법	C _{maxGB} (µg/mL)	C _{max90} (µg/mL)	UltraC ₉₀ (µg/mL)	UltraC ₁₂₀₀ (µg/mL)
인독시모드 API(대조군)	해당 없음	5,154	2,213	1,849	1,854
10% 인독시모드/ 90% 아피니솔 126	열간 분무 건조	6,253	3,027	2,982	3,392
25% 인독시모드/ 75% 아피니솔 126	염기성 분무 건조	7,466	4,064	3,023	3,096
25% 인독시모드/ 75% HPMC-E3	염기성 분무 건조	17,281	7,313	3,943	3,171
25% 인독시모드/ 75% PVPVA-64	염기성 분무 건조	20,116	9,349	2,531	2,908
25% 인독시모드/ 75% 아피니솔 126	열간 분무 건조	6,831	3,932	3,892	3,976
25% 인독시모드/ 75% 유드라짓(Eudragit) L100	열간 분무 건조	4,015	2,487	2,494	2,598
25% 인독시모드/ 75% PVPVA-64	열간 분무 건조	8,488	3,623	3,372	2,840
50% 인독시모드/ 50% PVPVA-64	염기성 분무 건조	10,442	4,745	4,828	2635
50% 인독시모드/ 50% HPMC E3	염기성 분무 건조	9,967	4,630	4,802	3,067
50% 인독시모드/ 50% 아피니솔 126	열간 분무 건조	6,078	3,455	3,690	3,471
50% 인독시모드/ 50% 아피니솔 912	열간 분무 건조	5,931	3,352	3,599	3,228
50% 인독시모드/ 50% PVPVA-64	열간 분무 건조	8,481	3,695	3,293	3,018
50% 인독시모드/ 50% 아피니솔 126	열간 분무 건조	8,995	4,187	4,340	4,194

[0401]

[0402]

실시예 5: 사이노몰거스 원숭이에서 인독시모드 유리 염기, 인독시모드 염 및 인독시모드 SDD의 약동학적 비교

[0403]

인독시모드 유리 염기에 비해 용해도의 증가도를 나타내는 염 또는 SDD가 인독시모드의 최대 농도(C_{max}) 및 총 노출(AUC_{0-∞})의 증가를 초래하는지의 여부를 결정하기 위해, 본 발명자들은 인간 경구 생체 이용가능성을 예측하기 위해 사용되는 통상적인 종인 사이노몰거스 원숭이에서 비교적 크로스오버 약동학적 연구를 수행하였다. 1) 인독시모드 유리 염기 캡슐; 2) 인독시모드 하이드로클로라이드 캡슐; 3) 인독시모드 헤미 인산염 캡슐; 4) SDD1 현탁액(인독시모드 50%/50%PVPVA-64, (w/w)) 및 5) SDD2 현탁액(인독시모드 50%/아피니솔 126 50%(w/w))을 이용하여 각각 4마리 원숭이(모두 수컷)의 두 그룹에 275 µmol/kg(그룹 1) 또는 825 µmol/kg(그룹 2)으로 경구 투약하였다. 각각의 원숭이에 7일마다 1회 각각 5회 용량 제형을 투약하고 나서, 혈액 샘플을 0, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간 및 48시간에 얻었다. 검증된 LC-MS/MS 분석

방법에 의해 혈장으로부터 인독시모드의 농도를 결정하였다. 윈논린(WinNonLin) 소프트웨어(세르타라(Certara))를 이용하는 비구획 분석에 의해 C_{max} 및 $AUC_{(0-48h)}$ 를 계산하였다. 캡슐 제형 내 인독시모드에 대해, 그룹 1의 동물에 3개의 캡슐 A를 경구 투약하였고, 그룹 2의 동물에 4개의 캡슐 B로 투약하였다. 캡슐 A 및 B의 조성물을 표 4에 나타낸다. SDD 제형 내 인독시모드에 대해, 그룹 1의 동물에 15mg 인독시모드/ml 현탁액 4ml/kg을 투약하였고, 그룹 2의 동물에 45mg 인독시모드/ml 현탁액의 4 ml/kg을 투약하였다. SDD 현탁액 제형을 0.5% 메틸셀룰로스(메토셀(Methocel)) 중에서 제조하였다.

표 4

사이노몰거스 원숭이에 대한 경구 투약을 위한 유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드를 함유하는 캡슐의 조성물

	인독시모드 유리 염기		인독시모드 HCl		인독시모드 0.5 P ₀ H ₃	
NW (g/mol)	218.26		254.76		267.3	
성분(mg)	캡슐 A	캡슐 B	캡슐 A	캡슐 B	캡슐 A	캡슐 B
활성 성분(mg)	100	225	116.7	262.5	122.4	275.5
아비셀(Avice1) PH101(mg)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
만니톨(mg)	17.9	40.2	20.8	46.9	21.9	49.2
크로스카멜로스 나트륨(mg)	7.1	16.1	8.3	18.8	8.7	19.7
총계	142.9	321.4	166.7	375	174.9	393.6

[0404]

[0405]

인독시모드의 각각의 제형에 의한 투약 후에 얻은 각각의 그룹에서 관찰한 평균 C_{max} 및 $AUC_{(0-48h)}$ 매개변수값을 표 5에 나타낸다. 인독시모드 유리 염기에 대한 각각의 제형의 비교에 대해 얻은 이들 값뿐만 아니라 P값의 증가 백분율을 표 5에 나타낸다. 인독시모드 HCl 캡슐의 투약은 인독시모드 유리 염기 캡슐의 투약에 비해 시험한 용량 수준 둘 다에서 C_{max} (31 내지 65%) 및 노출(37 내지 53%)의 상당한 증가를 초래한다. 유사하게, 인독시모드 헤미 인산염 캡슐은 C_{max} (7 내지 44%) 및 노출(27 내지 34%)의 상당한 증가를 생성하였다. 대조적으로, SDD1 또는 SDD2 제형에서 인독시모드는 C_{max} (15 내지 94%)의 상당한 증가를 생성하였지만, 인독시모드 유리 염기 캡슐에 대한 전반적인 노출의 증가는 하지 못하였다. 이런 이유로, 염산염, 헤미-인산염 또는 인산염의 인독시모드가 캡슐 또는 분무 건조 분산물 중 하나에서의 유리 형태 인독시모드 이상으로 바람직하다.

표 5

원숭이에서 인독시모드 유리 염기 대 그의 염 또는 분무 건조 분산물 사이의 C_{max} 및 총 노출($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)의 비교

	인독시모드 유리 염기	인독시모드 HCl	인독시모드 0.5 H ₃ PO ₄	인독시모드 PVPVA-64	인독시모드 아피니솔 126
용량	275 $\mu\text{mol/kg}$				
동물의 수	4	4	4	4	4
C_{max} , 평균 (μM)	12.9 $\pm$ 3.3	21.3 $\pm$ 8.9	18.5 $\pm$ 4.8	25 $\pm$ 5	21.3 $\pm$ 5
인독시모드 FB 이상의 증가%	해당 없음	65	44	94	65
P 값	해당 없음	0.047	0.033	0.010	0.017
$AUC_{(0 \rightarrow 48h)}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	66 $\pm$ 17	101 $\pm$ 18	89 $\pm$ 15	72.5 $\pm$ 18	83 $\pm$ 25
인독시모드 FB 이상의 증가%	해당 없음	53	34	9	26
P 값	해당 없음	0.043	0.065	0.36	0.2
용량	825 $\mu\text{mol/kg}$				
동물의 수	4	4	4	4	4
C_{max} , 평균 (μM)	25.6 $\pm$ 12.8	33.4 $\pm$ 12	23.4 $\pm$ 12.7	29.4 $\pm$ 10	33.7 $\pm$ 8.4
인독시모드 FB 이상의 증가%	해당 없음	31	7	15	32
P 값	해당 없음	0.010	0.042	0.041	0.025
$AUC_{(0 \rightarrow 48h)}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	127 $\pm$ 73	173 $\pm$ 75	161 $\pm$ 81	141 $\pm$ 61	136 $\pm$ 57
인독시모드 FB 이상의 증가%	해당 없음	37	27	11	7
P 값	해당 없음	0.012	0.015	0.18	0.29

[0406]

[0407]

이 연구는 인독시모드의 염산염 및 인산염은 275 내지 825 $\mu\text{mol/kg}$ 의 용량 범위에서 유리 염기에 대해 C_{max} 및 AUC 약동학적 매개변수의 증가를 생성할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0408]

실시예 6: 래트에서 캡슐 제형의 인독시모드염의 약동학적 시험

[0409]

염 제형이 래트에서 인독시모드의 최대 농도(C_{max}) 및 총 노출($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)을 증가시키는지의 여부를 결정하기 위해, 본 발명자들은 인독시모드의 염산염, 인산염, 황산염 및 메실산염을 시험하였고, 적절한 부형제와 혼합함으로써 이들을 캡슐로 제형화하였다. 3가지 용량 수준을 연구하였다: 37, 185 또는 500 $\mu\text{mol/kg}$.

[0410]

표 6.1 내지 6.3에 나타낸 비율로 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물, 크로스카멜로스 나트륨 및 스테아르산마그네슘으로 이루어진 부형제와 함께 또는 부형제 없이 인독시모드 또는 그의 염의 11.4, 28.6 또는 50 μmol /캡슐을 함유하는 젤라틴 캡슐(토팍(Torpac), 20mg 용량)을 제조하였다. 캡슐을 수동으로 충전시키고 나서, 각각의 배취로부터의 캡슐의 대표적인 샘플의 조성물의 균일함을 중량에 의해 그리고 LC-MS/MS에 의해 입증하여 평균 인독시모드 함량을 결정하였다.

표 6.1: 37 $\mu\text{mol/kg}$ 에서 래트의 경구 투약을 위한 유리 염기 또는 염 형태로 인독시모드를 함유하는 캡슐 A의 조성물

MW (g/mol)	인독시모드 유리 염기 218.26		인독시모드 HCl 254.76		인독시모드 H_2PO_4 316.25		인독시모드 H_2SO_4 316.33		인독시모드 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 314.36	
	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)
활성 성분	2.50	12.50	2.92	14.59	3.62	18.11	3.62	18.11	3.60	18.00
미정질 셀룰로스	7.45	37.25	7.3	36.50	7.1	35.50	7.1	35.49	7.1	35.50
락토스 일수화물	7.45	37.25	7.3	36.50	7.1	35.50	7.1	35.49	7.1	35.50
크로스카멜로스 나트륨	2.4	12.00	2.28	11.40	1.98	9.90	1.98	9.90	2	10.00
스테아르산마그네슘	0.2	1.00	0.2	1.00	0.2	1.00	0.2	1.00	0.2	1.00
총계	20.00	100	20.00	100	20.00	100	20.00	100	20.00	100
$\mu\text{mol}/\text{캡슐}$	11.4		11.4		11.4		11.4		11.4	
캡슐/동물	1		1		1		1		1	
$\mu\text{mol}/\text{kg}$	37		37		37		37		37	
mg 유리 염기/kg	8		8		8		8		8	

표 6.2: 185 $\mu\text{mol/kg}$ 에서 래트의 경구 투약을 위한 유리 염기 또는 염 형태로 인독시모드를 함유하는 캡슐 B의 조성물

MW (g/mol)	인독시모드 유리 염기 218.26		인독시모드 HCl 254.76		D1mT 0.5. H_3PO_4 267.3	
	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)
활성 성분	6.25	31%	7.3	37%	7.65	38%
미정질 셀룰로스	5.55	28%	5.1	26%	5.05	25%
락토스 일수화물	5.55	28%	5.1	26%	5.05	25%
크로스카멜로스 나트륨	2.45	12%	2.3	12%	2.05	10%
스테아르산마그네슘	0.2	1%	0.2	1%	0.2	1%
총계	20.00	100	20.00	100	20.00	100
$\mu\text{mol}/\text{캡슐}$	28.6		28.6		28.6	
캡슐/동물	2		2		2	
$\mu\text{mol}/\text{kg}$	185		185		185	
mg 유리 염기/kg	40		40		40	

표 6.3: 500 $\mu\text{mol/kg}$ 에서 래트의 경구 투약을 위한 유리 염기 또는 염 형태로 인독시모드를 함유하는 캡슐 C의 조성물

MW (g/mol)	인독시모드 유리 염기 218.26		인독시모드 HCl 254.76		D1mT 0.5. H_3PO_4 267.3	
	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)	(mg)	%(w/w)
활성 성분	10.83	100%	12.6	100%	13.27	100%
총계	10.83	100	12.6	100	13.27	100
$\mu\text{mol}/\text{캡슐}$	50		50		50	
캡슐/동물	3		3		3	
$\mu\text{mol}/\text{kg}$	500		500		500	
mg 유리 염기/kg	110		110		110	

유리 염기 또는 염 형태의 인독시모드를 투약함으로써 달성된 약동학적 프로파일을 시험하기 위해, 래트에 1 캡슐 A, 2 캡슐 B 또는 3 캡슐 C에 의해 위내 전달에 의해 투약하여 37, 185 및 500 $\mu\text{mol/kg}$ 의 용량 수준(각각 인독시모드 8, 40 및 110mg/kg과 동일)을 달성하였다. 임의의 교락 먹이 효과를 제거하기 위해 투약 16시간 전에 래트를 금식시키고, 투약 2시간 후에 먹이를 복구시켰다. 투약 후 0, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 10시간, 24시간, 48시간 및 72시간에 각각의 래트로부터 혈액 샘플을 얻었다. 혈장 중의 인독시모드 농도를 LC-

MS/MS에 의해 결정하고 나서, 소프트웨어 원논린(세르타라)을 이용하여 약동학적 매개변수를 계산하였다.

[0415] 평가한 가장 적절한 약동학적 매개변수는 인독시모드의 최대 농도(Cmax) 총 노출(AUC_{0-∞})이었다. 총 7.1 내지 7.3 및 도 6은 실험 결과의 요약을 나타낸다.

[0416] 인독시모드 염산염 형태는 저용량 수준에서 Cmax의 비통계학적으로 유의한 감소, 중간 용량의 통계학적으로 유의한 증가 및 고수준에서 통계학적으로 유의한 감소를 초래한다. 염산염에 대한 약물 노출(AUC)은 낮은 그리고 높은 투약 수준을 나타내지 않지만, 중간체 수준의 상당한 증가를 나타내었다. 영양류에 비해 설치류의 인독시모드 염산염의 상이한 거동은 이 염의 용해도 및 용해 프로파일에 기반하여 예상치 못한 것이며, 용량 의존적 경향을 따르지 않는데, 이는 인간에서 약동학적 프로파일에 대한 종-특이적 및 용량 의존적 시험을 수행하는 것의 중요성을 강조한다.

[0417] 인독시모드 인산염 및 헤미인산염은 낮은 그리고 중간 용량 수준에서 Cmax 및 AUC의 유의한 증가를 나타내었지만, 가장 높은 용량 수준에서 Cmax의 유의한 감소 및 노출의 비통계학적으로 유의한 감소를 나타내었다.

[0418] 인독시모드의 유리 염기, HCl 및 PO₄H₃ 형태에 대한 Cmax 및 AUC에 대한 용량 의존적 상관관계를 도 6에 나타낸다. 이 도면은 낮은 그리고 중간 용량 수준에서 유리 염기에 대해 HCl 및 PO₄H₃ 염에 대한 Cmax의 증가를 나타내지만, 유리 염기에서 보이지 않는 가장 높은 용량 수준에서 Cmax 용량 반응의 포화를 나타낸다. 시험한 가장 높은 용량에서 용량 비율 미만으로 증가하는 것으로 여겨지는 PO₄H₃ 염을 제외하고, AUC에 대한 용량 반응 곡선은 용량에 따른 AUC의 더 선형의 증가를 나타낸다.

[0419] 유사하게, 인독시모드의 다른 염 형태, 예컨대 황산염 또는 메실산염은 37 μmol/kg에서 시험할 때 Cmax 및 AUC를 대략 30 내지 40% 증가시켰다.

[0420] 이들 시험은 인독시모드의 염산염 및 인산염이 유리 염기 형태에 대해 증가된 용해도를 가지고, 증가된 Cmax 및 AUC 매개변수 값을 나타낸다는 것을 나타낸다.

표 7.1: 37 μmol/kg으로 투약한 래트에서 인독시모드 유리 염기 대 그의 염 형태 사이의 Cmax 및 총 노출(AUC_{0-∞})의 비교

용량: 37 μmol/kg	인독시모드 유리 염기	인독시모드 HCl	인독시모드 H ₃ PO ₄	인독시모드 H ₂ SO ₄	인독시모드 CH ₃ SO ₃ H
동물의 수	11	4	10	4	4
Cmax, 평균 (μM)	15.9 ± 8	9.5 ± 2	22.3 ± 9	22.6 ± 7	20.3 ± 2
인독시모드 유리 염기에 대한 증가%	해당 없음	-40	40	42	28
P 값	해당 없음	0.069	0.044	0.077	0.18
AUC(0-∞) (μM.h)	390 ± 166	299 ± 77	558 ± 185	553 ± 196	537 ± 194
인독시모드 유리 염기에 대한 증가%	해당 없음	-23	43	42	38
P 값	해당 없음	0.159	0.018	0.065	0.2

[0421]

표 7.2: 185 $\mu\text{mol/kg}$ 으로 투약한 래트에서 인독시모드 유리 염기 대 그의 염 형태 사이의 C_{max} 및 총 노출($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)의 비교

용량: 185 $\mu\text{mol/kg}$	인독시모드 유리 염기	인독시모드 HCl	인독시모드 H ₃ PO ₄
동물의 수	8	6	6
C_{max} , 평균 (μM)	20.8 $\pm$ 4	38.4 $\pm$ 10	40.9 $\pm$ 5
인독시모드 유리 염기에 대한 증가%	해당 없음	84	96
P 값	해당 없음	<0.0001	<0.0001
$AUC(0 \rightarrow \infty)$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	1080 $\pm$ 478	1493 $\pm$ 728	1446 $\pm$ 645
인독시모드 유리 염기에 대한 증가%	해당 없음	38	34
P 값	해당 없음	<0.0001	<0.0001

[0422]

표 7.3: 500 $\mu\text{mol/kg}$ 으로 투약한 래트에서 인독시모드 유리 염기 대 그의 염 형태 사이의 C_{max} 및 총 노출($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)의 비교

용량: 500 $\mu\text{mol/kg}$	인독시모드 유리 염기	인독시모드 HCl	인독시모드 H ₃ PO ₄
동물의 수	6	5	6
C_{max} , 평균 (μM)	76.2 $\pm$ 25	44.4 $\pm$ 8	37.2 $\pm$ 10
인독시모드 유리 염기에 대한 증가%	해당 없음	-42	-51
P 값	해당 없음	0.012	0.0027
$AUC(0 \rightarrow \infty)$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	2871 $\pm$ 1379	2706 $\pm$ 847	1902 $\pm$ 1288
인독시모드 유리 염기에 대한 증가%	해당 없음	-6	-34
P 값	해당 없음	0.41	0.12

[0423]

[0424] 실시예 7: 액체 제형에서 인독시모드 프로드러그의 약동학적 시험

[0425] 몇몇 인독시모드 프로드러그의 경구 투여 후에 얻은 인독시모드의 약동학적 프로파일을 상이한 프로드러그에 대한 용해도 또는 용해 속도에 영향을 미칠 수 있는 다형성 결정 또는 비정질 고체의 차이와 같은 고체 상태 형태의 차이를 반영하는 일 없이 장 투과성 및 생체내에서 프로드러그의 인독시모드로의 전환의 차이만을 반영하는 방법으로 시험하였다. 따라서, 인독시모드 및 각각의 그의 프로드러그를 식염수 용액, 크레마포르(Cremaphor) (등록상표):에탄올:식염수(10:10:80), 또는 크레마포르:EtOH:식염수:HCl(10:10:80:0.1N) 중 하나인 적절한 비히클 중에 용해시켰다. 인독시모드 또는 그의 프로드러그를 1mg/ml의 농도로 용해시키고, 10ml/kg으로 위관영양법에 의해 래트에게 투약하여 10mg/kg의 최종 용량을 달성하거나; 또는 25mg/ml로 용해시키고 2ml/kg에서 위관영양법에 의해 래트에게 투약하여 50mg/kg의 최종 용량을 달성하거나; 또는 10mg/ml의 농도로 용해시키고, 5ml/kg에서 위관영양법에 의해 마우스에게 경구로 투약하여 50mg/kg의 최종 용량을 달성하였다. 혈액 샘플(0.1 내지 0.2ml)을 래트로부터의 대퇴동맥으로부터 또는 마우스로부터의 안구뒤 출혈에 의해 수집하고, 혈장을 원심분리에 의해 즉시 수집하고 나서, 혈장 수집 후에 프로드러그 가수분해를 피하기 위해 드라이 아이스 상에 저장하였다. 래트로부터 투약 후 0, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 10시간, 24시간, 48시간 및 72시간에 그리고 마우스로부터 투약 후 0, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 16시간 및 24시간에 혈액 샘플을 수집하였다. 혈장 중의 인독시모드 및 각각의 프로드러그의 농도를 LC-MS/MS에 의해 결정하고 나서, 약동학적 매개변수를 인독시모드 및 그의 프로드러그에 대해 계산하였다. 약동학적 매개변수는 각각의 개개 래트(n)로부터 얻은 개개 매개변수 값 또는 마우스(n)의 그룹으로부터 얻은 혈액 샘플로부터 유래된 단일 약동학적 곡선으로부터의 하나의 통상적인 매개변수를 반영한다.

[0426] 표 8.1 및 8.2는 인독시모드 또는 시험 프로드러그 중 각각의 하나 중 하나를 투약한 후에 얻은 인독시모드 C_{max} 및 $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ 를 나타낸다. 각각의 프로드러그의 투약 대 유리 염기로서 인독시모드의 투약 후에 얻은 C_{max}

및 $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ 값을 비교하기 위해, 모든 래트에 10mg/kg의 동일한 용량으로 경구 투약하였지만, 각각의 프로드러그는 상이한 분자량을 갖기 때문에, 측정한 C_{max} 및 $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}$ 는 그들에 $MW_{\text{프로드러그}}/MW_{\text{인독시모드}}$ 비를 곱함으로써 정규화시키고, 따라서 대략 2배 용량 범위 내에서 선형 약동학을 추정한다.

[0427]

표 8.1은 일부 프로드러그가 C_{max} , AUC 또는 약동학적 매개변수 둘 다에서의 유효한 증가를 초래한다는 것을 나타낸다. 프로드러그는 완전히 가용성 형태로 투여되기 때문에, 이는 혈장 중의 인독시모드의 향상된 C_{max} 및/또는 AUC를 나타내는 해당 프로드러그가 장 세포벽을 통한 프로드러그의 향상된 투과성, 인독시모드에 비해 프로드러그의 감소된 클리어런스 및 생체내에서 프로드러그의 인독시모드로의 양호한 전환율을 포함하는 인자의 조합을 수반하는 메커니즘에 의한다는 것을 시사한다. 인독시모드의 모든 프로드러그 형태는 인독시모드의 투여에 비해 인독시모드의 향상된 최대 농도 및 노출을 초래하지 못하였다. 특히, 인독시모드에 대한 노출(AUC)은 NLG-1563, NLG-1564, NLG-1566, NLG-1548, NLG-1572, NLG-1557, NLG-1559, NLG-1570, NLG-1565, NLG-1554, NLG-1558, NLG-1551 및 NLG-1547을 투약할 때 향상되는 것으로 여겨진 반면, 인독시모드 C_{max} 는 NLG-1557, NLG-1558, NLG-1554, NLG-1566, NLG-1570, NLG-1283 및 NLG-1263을 투약할 때 향상된 것으로 여겨진다.

[0428]

표 8.2는 10mg/kg으로 래트에게 경구 투약할 때 인독시모드 C_{max} 에서도 인독시모드 노출에서도 유효한 증가를 초래하지 않은 프로드러그를 나타내는데, 이는 일부의 이들 화합물질 치환이 투과성, 또는 인독시모드로의 전환율을 감소시키거나 또는 인독시모드로의 전환을 초래하지 않는 경로에 의한 프로드러그 클리어런스를 증가시키거나 또는 해당 효과의 조합일 수 있다는 것을 나타낸다.

[0429]

표 8.3은 50mg/kg에서 래트에게 경구 투약함으로써 시험한 프로드러그를 나타낸다. NLG-1283은 50mg/kg에서 래트에게 투약할 때 C_{max} 및 AUC의 증가를 야기한다. 그러나, 이 프로드러그는 50mg/kg에서 마우스에게 투약될 때 C_{max} 및 AUC의 감소를 초래한다. 대조적으로, 고도로 유사한 분자 NLG-1284는 래트에게 50mg/kg으로 투약될 때 C_{max} 또는 AUC의 상당한 증가를 생성하지 않았지만, 마우스에서 C_{max} 및 AUC의 상당한 증가를 생성하는데, 이는 상이한 종이 이들 프로드러그의 흡수, 제거 및 대사의 상이한 비율을 가진다는 것과, 분자 구조의 최소 변화가 상이한 종에서의 결과에 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사한다. 10, 50 및 100mg/kg의 인독시모드로, 또는 프로드러그 NLG-1626 또는 NLG-1665에 대해 유사한 용량으로 투약한 마우스에서 용량 의존적 PK를 수행하였다. 프로드러그 대 유리 염기로서 인독시모드의 투약 사이의 비교의 통고는 프로드러그가 투약 제형에서 완전히 가용성인 반면, 인독시모드는 50 및 100mg/kg의 용량에서 불용성이라는 것이다. 이는 완전히 가용성 형태로 투약될 때 보다 더 낮은 C_{max} 이지만 더 높은 AUC를 초래할 수 있는 인독시모드에 대한 시간-의존적 제어 방출 효과를 초래할 수 있다. NLG-1626 및 NLG-1665는 시험한 모든 투약에서 현탁액 중의 인독시모드를 투약할 때 관찰된 것에 비해 인독시모드 C_{max} 의 유의한 증가를 초래하였다. 그러나, NLG-1626은 인독시모드에 대한 AUC의 용량 의존적 증가를 나타내며, AUC 증가의 백분율은 더 높은 용량에서 감소된다. 표 8.3은 또한 인독시모드의 아미노기에 대한 카바산염의 형성이 인독시모드에 대한 약동학적 매개변수의 현저한 감소를 갖는 프로드러그를 초래한다는 것을 나타낸다.

[0430]

실시예 8: 래트에서 고체 캡슐 제형 중의 인독시모드 프로드러그 염의 약동학적 시험

[0431]

캡슐 제형으로 경구 투약 후에 프로드러그가 인독시모드의 더 큰 혈장 농도 및 인독시모드에 대한 증가된 노출을 달성하는 데 필요한 약학적 특성(가용화 속도, 용해도, 장 투과성, 클리어런스 속도 및 인독시모드로의 대사 속도)의 가장 잘 조합된 세트를 갖는지를 시험하기 위해, 용액 중에 투약될 때 향상된 인독시모드 C_{max} 또는 노출을 나타낸 프로드러그는 몇몇 염 형태로 제조되었고, 부형제와 혼합하여 분말 배합물을 형성하였다. 각각의 캡슐이 동일 물 용량의 각각의 프로드러그를 함유하도록 이들 배합물을 제형화하였다. 표 9.1a 및 9.1b에 나타낸 비율로 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물, 크로스카멜로스나트륨 및 스테아르산마그네슘으로 이루어진 부형제 배합물에서 다양한 염 형태로 11 μmol /캡슐 A, 28 μmol /캡슐 B 또는 50 μmol /캡슐 C의 인독시모드 유리 염기(각각 2.5, 6.3 또는 11.4 mg/캡슐) 또는 그의 프로드러그를 함유하는 젤라틴 캡슐(토파크(Torpac), 20mg 용량)을 제조하였다. 각각의 배제로부터의 캡슐의 대표적인 샘플의 조성 및 균일함을 중량에 의해 그리고 LC-MS/MS에 의해 입증하여 평균 인독시모드 또는 프로드러그 함량을 결정하였다.

[0432]

상이한 염 형태로 인독시모드 프로드러그를 투약함으로써 달성된 약동학적 프로파일을 시험하기 위해, 1 캡슐 A(11 μmol /캡슐) 또는 2 캡슐 B(28 μmol /캡슐) 또는 3 캡슐 C(50 μmol /캡슐)를 위내 전달에 의해 래트에 투약하였다. 시험한 투약 수준은 11 μmol /캡슐의 1 캡슐 A를 투약할 때와 동등한 8mg/kg(37 μmol /kg)의 인독시모드, 28 μmol /캡슐의 2 캡슐 B를 투약할 때와 동등한 40mg/kg(185 μmol /kg)의 인독시모드 및 50 μmol /캡슐의 3 캡슐 C를 투약할 때와 동등한 110mg/kg(500 μmol /kg)의 인독시모드였다. 임의의 교락 먹이 효과를 제거하기 위해 투약 16시간 전에 래트를 금식시키고, 투약 2시간 후에 먹이를 복구시켰다. 투약 후 0, 15분, 30분, 1시간, 2시간,

4시간, 6시간, 10시간, 24시간, 48시간 및 72시간에 각각의 래트로부터 혈액 샘플을 얻었다. 혈장 중의 인독시모드 농도를 LC-MS/MS에 의해 결정하고 나서, 소프트웨어 윈론린(세르타라)을 이용하여 약동학적 매개변수를 계산하였다.

[0433] 가장 적절하게 평가된 약동학적 매개변수는 인독시모드의 최대 농도(C_{max}) 및 총 인독시모드 노출(AUC_{0-∞})이었다. 표 10.1 및 10.2는 실험 결과의 요약을 나타낸다.

[0434] 약동학적 매개변수의 통계학적 비교는 37 내지 185 μmol/kg로 투약된 염산염(NLG-1564), 인산염(NLG-1665), 메실산염(NLG-1666) 또는 메실산염(NLG-1671) 염 형태로 에틸 N^a-(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트가 인독시모드의 노출을 33 내지 127%만큼 유의하게(p<0.05) 증가시킬 수 있는 반면, 그의 황산염(NLG-1691)은 해당 용량에서 C_{max} 또는 AUC의 유의한 증가를 초래하지 않았다는 것을 나타내었다. 유사하게, NLG-1564, NLG-1665 및 NLG-1666에 대해 C_{max}의 유의한 증가가 관찰되었다. 500 μmol/kg, NLG-1564 염산염의 투약 시 인독시모드에 비해 C_{max} 및 AUC의 약간의 증가를 나타내었다.

[0435] 표 10.2는 인산염(NLG-1626) 형태로 2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트가 C_{max}(37 내지 153%) 및 AUC(46 내지 75%)의 유의한 증가를 초래한 반면, 그의 염산염(NLG-1558), 및 황산염(NLG-1628)은 C_{max} 및 AUC에서 덜 유의한 증가를 초래하였다는 것을 나타낸다. 흥미롭게도, 2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트의 메실산염(NLG-1627)은 이것이 통계학적으로 유의하지 않다고 하더라도 C_{max} 및 AUC의 감소를 초래하였다.

[0436] 표 10.2는 또한 에틸 N^a-(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트(HCl, 및 인산염, NLG-3272)이 37 내지 500 μmol/kg의 용량에서 C_{max} 및 AUC의 통계학적으로 유의한 증가를 나타낸다는 것을 나타낸다.

[0437] 연구한 다른 프로드러그는 a) 에틸 N^a-(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트(유리 염기, HCl, 인산염 또는 메실산염), b) N^a-글리실-1-메틸-D-트립토판(HCl 또는 인산염), c) 메틸 N^a-(R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)-L-아스파라기네이트(HCl 형태) 및 d) N^a-(L-라이실)-1-메틸-D-트립토판(유리 염기, HCl, 황산염 또는 인산염)을 포함하였다. 이들 프로드러그는 인독시모드의 동등한 물 용량에 비해 인독시모드에 대해 C_{max} 또는 AUC에서 약간의 그리고 비통계학적으로 유의한 변화를 초래하였다(표 10.3).

[0438] 흥미롭게도, HCl 또는 인산염 형태로 피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트(NLG-1563 및 NLG-1664)는 인독시모드에 대한 C_{max}(69 내지 79%, p<0.004) 및 AUC(54 내지 64%, p<0.014)의 통계학적으로 유의한 감소를 초래하였다. 이 화합물은 경구 용액을 통해 투여될 때 C_{max}(24%) 및 AUC(75%)의 증가를 나타내었기 때문에, 가용화 속도 또는 최종 용해도의 차이는 분말 형태로 투여될 때 관찰된 차이를 설명할 수 있다.

[0439] **실시예 9: 사이노몰거스 원숭이에서 고체 캡슐 제형 중의 인독시모드 프로드러그 염의 약동학적 시험**

[0440] 래트가 100mg/kg까지의 인독시모드의 용량에 노출에서 불포화성 선형 증가를 나타내는 반면, 인간은 10mg/kg 용량 초과로 포화성 노출을 나타내기 때문에, 본 발명자들은 래트보다 인간 약동학을 예측하기 위한 더 양호한 모델을 구성할 수 있는 영장류에서의 프로드러그 중 둘을 평가하기로 결정하였다. 사이노몰거스 원숭이(4.5 내지 5 kg)에 크로스오버 연구 설계에서 92, 275 또는 875 μmol/kg의 용량으로 인독시모드, NLG-1564 HCl 또는 NLG-3272 HCl을 투약하였고, 각각의 동물은 7일마다 인독시모드, NLG1564 HCl 또는 NLG-3272 HCl의 동일 물 용량을 받았다. 표 9.2에 기재한 제형에 따라 캡슐을 제조하였다. 원숭이에게 1 또는 3 캡슐 A(458 μmol/캡슐) 또는 4 캡슐 B(1032 μmol/캡슐)를 경구 투약하였다. 투약 후 0, 5분, 15분, 30분, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 26 및 48시간에 혈액 샘플을 수집하였고, 프로드러그 및 인독시모드의 농도를 검증된 LC-MSMS 방법에 의해 분석하였다.

[0441] 표 11.1의 데이터는 NLG-1564 HCl이 통계학적으로 유의한 방식으로 대략 230 내지 500%의 인독시모드의 C_{max} 및 195 내지 518%의 AUC를 증가시킨다는 것을 나타낸다. 유사하게, NLG-3272 HCl은 통계학적으로 유의한 방식으로 대략 305 내지 411%의 인독시모드의 C_{max} 및 136 내지 393%의 AUC를 증가시킨다. 영장류에서 약동학적 저해제의 증가는 래트에서 관찰한 결과보다 예상치못하게 더 우수하였는데, 이는 영장류에서, 본 발명의 인독시모드의 프로드러그가 인독시모드에 대한 최대 농도 및 노출의 상당한 개선을 제공할 수 있고, 인간 환자에서 약물 및 치료 효능에 대한 노출을 개선시킬 것으로 예상된다는 것을 나타낸다.

표 8.1: 인독시모드 또는 그의 프로드러그의 용액에 의한 레트의 경구 투약 후 인독시모드에 대한 C_{max} 및 AUC

프로드러그		염 형태	MW (g/mol)	용량 (mg/kg)	n	C _{max} (μM)	정장 C _{max} (μM)	정장 C _{max} 의 변화%	AUC _(0-∞) (μM·h)	정장 AUC _(0-∞) (μM·h)	정장 AUC의 변화%
ID	명칭										
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	HCl	218	10	5	17.3	17.3	0	508	508	0
NLG-1563	피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	388	10	5	12.1	21.5	24	500	889	75
NLG-1564	에틸 N ^α -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	396	10	3	9.3	16.2	-6	490	888	75
NLG-1566	에틸 N ^α -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	411	10	5	13	24.4	41	428	806	58
NLG-1548	N ^α -(L-라이실)-1-메틸-D-트립토판	HCl	419	10	5	8.7	16.7	-3	414	795	56
NLG-1572	2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	367	10	3	8.9	15	-14	460	774	52
NLG-1557	2-(다이메틸아미노)에틸 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	382	10	3	23.8	39.5	128	440	731	44
NLG-1559	(2-에톡시-2-옥시도-1,3,2-다이옥사포스포란-4-일)메틸 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	419	10	3	8.8	16.9	-2	327	628	23
NLG-1570	N ^α -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판	HCl	388	10	3	14.5	24.4	41	366	617	21
NLG-1565	에틸 N ^α -(L-아미노류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	396	10	3	7.1	12.8	-26	334	606	19
NLG-1554	N ^α -글리실-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	HCl	312	10	3	19.6	28	62	419	599	18
NLG-1558	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	329	10	5	22.1	33.3	92	395	595	17
NLG-1551	O-(1-메틸-D-트립토판)-L-세린	HCl	378	10	3	7.7	13.3	-23	339	588	16
NLG-1547	N ^α -(L-글루타민)-1-메틸-D-트립토판	HCl	384	10	3	10	17.6	2	326	574	13
NLG-1283	에틸 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	283	10	3	17	22	27	350	454	-11

표 8.2: 인독시모드 또는 그의 프로드러그의 용액에 의한 래트의 경구 투약 후 인독시모드에 대한 C_{max} 및 AUC

프로드러그 ID	명칭	염 형태	MW (g/mol)	용량 (mg/kg)	n	C _{max} (μM)	정상			정상 AUC _{0-∞}		
							C _{max} (μM)	변화%	AUC _{0-∞} (μM.h)	AUC _{0-∞} (μM.h)	변화%	정상 AUC _{0-∞} (μM.h)
인독시모드	1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	218	10	5	17.3	17.3	0	508	508	0	0
NLG-1575	N ⁶ -(<i>L</i> -페닐알라닌)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	402	10	3	6.4	11.9	-31	231	425	-16	-16
NLG-1580	N ⁶ -(<i>L</i> -트립토판)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	368	10	3	7.1	12	-31	246	415	-18	-18
NLG-1589	N ⁶ -(<i>L</i> -글루타민)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	363	10	3	4.8	8.5	-51	212	372	-27	-27
NLG-1593	N ⁶ -(<i>L</i> -발린)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	364	10	3	8.8	14.2	-18	209	338	-33	-33
NLG-1574	에틸 N ⁶ -(<i>L</i> -페닐알라닌)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	430	10	3	4	7.9	-54	167	329	-36	-36
NLG-1571	N ⁶ -(<i>L</i> -아미노산)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	368	10	3	7.4	12.5	-28	187	316	-38	-38
NLG-1585	N ⁶ -(<i>L</i> -알라닌)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	326	10	3	9	13.4	-22	207	310	-39	-39
NLG-1549	1-메틸-N ⁶ -(1-메틸- <i>D</i> -트립토판)- <i>D</i> -트립토판	HCl	455	10	3	1.5	3	-88	126	282	-48	-48
NLG-1566	1-메틸- <i>D</i> -트립토판- <i>L</i> -발린	HCl	364	10	3	1	1.6	-91	125	202	-60	-60
NLG-1546	N ⁶ -(<i>D</i> -트립토판)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	441	10	3	1.6	3.2	-82	90	182	-64	-64
NLG-1561	2-(피페리딘-4-일)에틸 1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	402	10	3	1.3	2.4	-86	59.9	110	-78	-78
NLG-1567	에틸 N ⁶ -(<i>D</i> -트립토판)-1-메틸- <i>D</i> -트립토판	HCl	469	10	3	0	0	-100	0	0	-100	-100

n: 평균 약동학적 매개변수를 결정하기 위해 사용한 래트의 수.

C_{max} (μM): 혈장에서 관찰된 인독시모드의 최대 농도. 값은 n 값의 평균임.

정상 C_{max} (μM): 각각의 프로드러그의 MW와 인독시모드의 MW의 비에 의해, 그리고 인독시모드 및 프로드러그의 용량(mg/kg)의 비에 의해 혈장 중에서 인독시모드의 관찰된 C_{max}를 곱함으로써 계산한 인독시모드의 최대 평균 농도. 이는 C_{max}를 동일한 몰 용량(μmol/kg)으로 정규화한다.

정상 C_{max}의 변화%: [C_{max} (프로드러그의 인독시모드)/C_{max}(인독시모드)] - 1] x 100 로서 계산함

AUC_{0-∞} (μM.h): 혈장에서 관찰된 곡선하 면적(인독시모드) 대 시간. 값은 n 값의 평균임.

정상 AUC_{0-∞} (μM.h): 각각의 프로드러그의 MW 및 인독시모드의 MW의 비에 의해, 그리고 인독시모드 및 프로드러그의 용량(mg/kg)의 비에 의해 혈장 중에서 인독시모드의 관찰된 AUC_{0-∞}를 곱함으로써 계산한 평균 AUC. 이는 AUC를 동일한 몰 용량(μmol/kg)으로 정규화한다.

인독시모드의 관찰된 AUC_{0-∞}의 변화%: [AUC_{0-∞} (프로드러그로부터의 인독시모드)/ AUC_{0-∞} (인독시모드로부터의 인독시모드)] - 1] x 100 로서 계산함

표 8.3: 인독시모드 또는 그의 프로드러그의 용액에 의한 마우스 또는 래트의 경구 투약 후 인독시모드에 대한 약동학적 매개변수

약물/프로드러그명칭										
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드
인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드	인독시모드					

표 9.1a: 캡슐 조성물 - 레드 경구 투약

활성 성분	명칭	염 형태	용량 ($\mu\text{mole}/\text{캡슐}$)	캡슐의 n/레트	w/w%				
					활성 성분	미정진 셀룰로스	락토스 일수화물	크로스카멜로스	스타이르산마그네슘
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	유리 염기	11	1	12.5	37.3	37.3	12.0	1.0
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	유리 염기	28	2	31.3	27.8	27.8	12.3	1.0
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	유리 염기	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1676	N ^a -(L-라이실)-1-메틸-D-트립토판	유리 염기	11	1	19.8	33.0	33.0	13.2	1.0
NLG-1548	N ^a -(L-라이실)-1-메틸-D-트립토판	HCl	11	1	24.0	32.5	32.5	10.0	1.0
NLG-1669	N ^a -(L-라이실)-1-메틸-D-트립토판	H ₂ SO ₄	11	1	25.5	31.5	31.5	10.5	1.0
NLG-1670	N ^a -(L-라이실)-1-메틸-D-트립토판	H ₃ PO ₄	11	1	31.1	29.0	29.0	9.9	1.0
NLG-1564	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	11	1	22.7	32.0	32.0	12.3	1.0
NLG-1564	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	28	2	57.6	16.2	16.2	10.0	1.0
NLG-1564	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	50	3	100	0	0	0	0
NLG-1685	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	11	1	26.0	30.8	30.8	11.5	1.0
NLG-1685	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	28	2	53.1	17.7	17.7	10.5	1.0
NLG-1686	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	CH ₃ SO ₃ H	11	1	25.3	31.3	31.3	11.2	1.0
NLG-1671	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	베실레이트	11	1	29.6	30.0	30.0	9.4	1.0
NLG-1691	에틸 N ^a -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₂ SO ₄	11	1	23.4	31.5	31.5	12.6	1.0
NLG-1558	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	11	1	18.8	33.5	33.5	13.2	1.0
NLG-1626	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	11	1	22.4	32.5	32.5	11.6	1.0
NLG-1626	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	28	2	55.9	16.7	16.7	9.6	1.0
NLG-1627	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	CH ₃ SO ₃ H	11	1	22.2	32.3	32.3	12.3	1.0
NLG-1628	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	H ₂ SO ₄	11	1	19.6	33.5	33.5	12.4	1.0
NLG-1672	에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	유리 염기	11	1	21.4	32.5	32.5	12.5	1.0
NLG-1566	에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	11	1	23.5	31.3	31.3	13.0	1.0
NLG-1629	에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	11	1	27.1	30.5	30.5	10.9	1.0
NLG-1630	에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₂ SO ₄	11	1	24.3	31.2	31.2	12.2	1.0
NLG-1631	에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	CH ₃ SO ₃ H	11	1	26.9	30.0	30.0	12.1	1.0

[0445]

표 9.1b: 캡슐 조성물 - 래트 경구 투약

활성 성분	명칭	염 형태	용량 ($\mu\text{mol}/\text{캡슐}$)		캡슐의 n / 래트	w/w%				
						활성 성분	미정질 셀룰로스	락토스 일수화물	크로스카멜로스	스테아르산마그네슘
NLG-1563	피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	11	1		22.2	32.0	32.0	12.8	1.0
NLG-1664	피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	11	1		29.3	28.8	28.8	12.2	1.0
NLG-1663	피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트	H ₂ SO ₄	11	1		27.6	29.5	29.5	12.5	0.9
NLG-1585	메틸 N ^A -((R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)-L-아스파라기네이트	HCl	11	1		23.6	31.5	31.5	12.4	1.0
NLG-1554	N ^A -글리실-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	HCl	11	1		17.9	33.5	33.5	14.1	1.0
NLG-1677	N ^A -글리실-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	H ₃ PO ₄	11	1		22.2	31.7	31.7	13.4	0.9
NLG-3272	에틸 N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	11	1		27.2	30.4	30.4	11.0	1.0
NLG-3272	에틸 N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	28	2		48.3	21.6	21.6	7.8	0.7
NLG-3272	에틸 N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	11	1		23.7	31.9	31.9	11.5	1.0
NLG-3272	에틸 N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	28	2		43.7	23.5	23.5	8.5	0.8
NLG-3272	에틸 N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	50	3		100	0	0	0	0
NLG-3380	N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판	HCl	11	1		23.3	32.0	32.0	11.5	1.0
NLG-3380	N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판	HCl	28	2		42	24.2	24.2	8.8	0.8
NLG-3380	N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판	H ₃ PO ₄	28	2		45.6	22.7	22.7	8.2	0.7

[0446]

표 9.2: 캡슐 조성물 - 원숭이 경구 투약

활성 성분	명칭	염 형태	용량 ($\mu\text{mol}/\text{캡슐}$)		투약된 캡슐의 n	w/w%				
						활성 성분	미정질 셀룰로스	락토스	크로스카멜로스	스테아르산마그네슘
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	유리 염기	458	1, 3		70	12.5	12.5	5.0	0.0
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	유리 염기	1032	4		70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-1564	에틸 N ^A -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	458	1, 3		70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-1564	에틸 N ^A -(L-류실)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	1032	4		70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-3272	에틸 N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	458	1, 3		70	12.5	12.5	5.0	0.0
NLG-3272	에틸 N ^A -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	1032	4		70	12.5	12.5	5.0	0.0

[0447]

표 10.1: 캡슐에 의한 레프트의 경우 투약 후 상이한 염 형태로 인독시모드 유리 염기 내 그의 프로파일로그의 C_{max} 및 종 노출(AUC_{0-24})의 비교

ID	명칭	염 형태	용량 (mg/kg)	n	C_{max} (μ M)	C_{max} 변화%	p 값	AUC_{0-24} (μ M.h)	AUC 변화%	p 값
인독시모드	1-메틸- α -트립토판	유리 염기	37	11	15.9 $\pm$ 8	0		390 $\pm$ 106	0	
인독시모드	1-메틸- α -트립토판	유리 염기	185	8	20.8 $\pm$ 4	0		1080 $\pm$ 478	0	
인독시모드	1-메틸- α -트립토판	유리 염기	500	6	76.2 $\pm$ 25	0		2871 $\pm$ 1379	0	
MLG-1676	N ² -(L-라이실)-1-메틸- α -트립토판	유리 염기	37	4	13.3 $\pm$ 2	-17	0.26	340 $\pm$ 57	-13	0.28
MLG-1548	N ² -(L-라이실)-1-메틸- α -트립토판	HCl	37	4	17.2 $\pm$ 9	8	0.39	350 $\pm$ 83	-10	0.33
MLG-1689	N ² -(L-라이실)-1-메틸- α -트립토판	H ₂ SO ₄	37	4	15.3 $\pm$ 5	-4	0.44	446 $\pm$ 101	10	0.27
MLG-1670	N ² -(L-라이실)-1-메틸- α -트립토판	H ₃ PO ₄	37	4	11.5 $\pm$ 4	4	0.15	325 $\pm$ 61	-17	0.23
MLG-1564	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	HCl	37	4	30.4 $\pm$ 10	92	0.005	664 $\pm$ 134	70	0.006
MLG-1564	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	HCl	185	8	44.2 $\pm$ 10	112	<0.0001	1880 $\pm$ 609	87	<0.0001
MLG-1564	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	HCl	500	6	80.0 $\pm$ 22	5	0.39	3300 $\pm$ 391	15	0.26
MLG-1685	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	H ₃ PO ₄	37	7	29.2 $\pm$ 13	84	0.008	628 $\pm$ 146	61	0.003
MLG-1685	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	H ₃ PO ₄	185	10	35.3 $\pm$ 7	69	0.0001	1433 $\pm$ 858	33	0.024
MLG-1686	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	CH ₃ SO ₃ H	37	4	33.6 $\pm$ 3	111	0.0004	886 $\pm$ 273	127	0.0004
MLG-1671	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	베실산염	37	4	20.5 $\pm$ 2	29	0.14	566 $\pm$ 82	45	0.034
MLG-1691	에틸 N ² -(L-류신)-1-메틸- α -트립토판	H ₂ SO ₄	37	4	12.2 $\pm$ 4	-23	0.19	369 $\pm$ 145	-5	0.41

[0448]

표 10.2: 캡슐에 의한 레트의 경구 투약 후 상이한 염 형태로 인독시모드 유리 염기 대 그의 프로드러그의 C_{max} 및 종 노출(AUC_{0-24})의 비교

ID	명칭	용량 ($\mu\text{mol/kg}$)	n	$C_{max}(\mu\text{M})$	C_{max} 변화%	p 값	AUC_{0-24} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	AUC 변화%	p 값
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	37	11	15.9±8	0		390±166	0	
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	185	8	20.8±4	0		1080±478	0	
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	500	6	76.2±25	0		2871±1379	0	
MLG-1558	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	37	4	20.2±5	28	0.16	472±58	21	0.18
MLG-1626	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	37	8	21.7±3	37	0.032	571±95	46	0.0067
MLG-1626	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	185	7	52.8±23	153	0.0002	1886±785	75	0.014
MLG-1627	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	37	4	11.6±5	-27	0.16	285±39	-27	0.12
MLG-1628	2,3-다이하이드록시프로필 1-메틸-D-트립토판네이트	37	4	17.6±2	2	0.34	472±120	21	0.19
MLG-3380	N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판	37	8	18.4±7	16	0.25	485±130	24	0.099
MLG-3380	N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판	185	8	92.7±69	345	0.005	3043±2700	181	0.003
MLG-3380	N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판	185	2	45.4±15	118	0.0009	1794±761	66	0.00002
MLG-3272	에틸 N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	37	8	21.0±11	32	0.13	400±136	2	0.45
MLG-3272	에틸 N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	185	8	31.1±8	49	0.003	1236±498	14	0.27
MLG-3272	에틸 N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	37	8	19.2±6	21	0.16	439±114	13	0.24
MLG-3272	에틸 N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	185	8	52.4±15	152	<0.0001	1898±852	76	0.017
MLG-3272	에틸 N ^α -(L-메티오닐)-1-메틸-D-트립토판네이트	500	6	121±46	59	0.031	4269±1255	49	0.048

표 10.3: 캡슐에 의한 레트의 경구 부약 후 상이한 염 형태로 인독시모드 유리 염기 대 그외 프로드러그의 C_{max} 및 총 노출(AUC_{0-24})의 비교

약물/프로드러그		명칭	염 형태	용량 ($\mu\text{mol/kg}$)	n	C_{max} (nM)	C_{max} 변화%	p 값	AUC_{0-24} (nM.h)	AUC 변화%	p 값
인독시모드	인독시모드	1-메틸-D-트립토판	유리 염기	37	11	15.9±8			390±166		
		1-메틸-D-트립토판	유리 염기	185	8	20.8±4			1080±478		
		1-메틸-D-트립토판	유리 염기	500	6	76.2±25			2871±1379		
MLG-1672		에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	유리 염기	37	4	16.7±9	5	0.43	327±12	-16	0.24
MLG-1566		에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	37	4	17.8±4	12	0.33	386±89	-1	0.48
MLG-1629		에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	37	4	10.9±3	-32	0.12	280±21	-28	0.11
MLG-1630		에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	H ₂ SO ₄	37	4	19±8	20	0.25	314±105	-20	0.21
MLG-1631		에틸 N ^a -(L-글루타민일)-1-메틸-D-트립토판네이트	CH ₃ SO ₃ H	37	4	16.5±6	4	0.45	342±97	-12	0.3
MLG-1563		피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트	HCl	37	4	4.9±0.4	-69	0.008	180±18	-54	0.014
MLG-1664		피페리딘-4-일메틸 1-메틸-D-트립토판네이트	H ₃ PO ₄	37	4	3.3±1	-79	0.004	141±45	-64	0.006
MLG-1585		메틸 N ^a -(R)-1-에톡시-3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일)-L-아스파라기네이트	HCl	37	4	19.9±6	25	0.18	409±72	5	0.41
MLG-1554		N ^a -글리실-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	HCl	37	4	17.5±2	10	0.35	394±103	1	0.48
MLG-1677		N ^a -글리실-1-메틸-D-트립토판 하이드로클로라이드	H ₃ PO ₄	37	4	15.4±5	-3	0.45	403±153	3	0.45

표 11.1: 캡슐에 의한 사이노몰게스 원승이의 경구 투약 후 상이한 용 형태에 인독시모드의 C_{max} 및 총 노출(AUC_{0-∞})의 비교

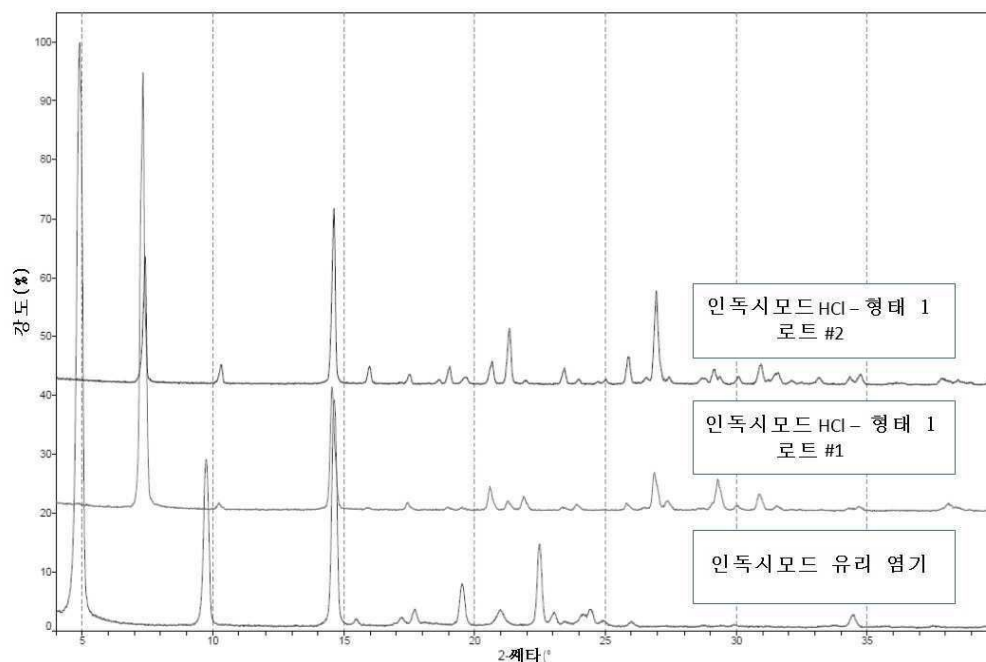
약물/프리드러그	명칭	용량 (μmol/kg)	n	C _{max} (μM)	C _{max} 변화%	p 값	AUC _{0-∞} (μM.h)	AUC 변화%	p 값
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	92	3	8.2±0.4			38.5±4		
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	275	3	17.5±3			74.9±5		
인독시모드	1-메틸-D-트립토판	875	3	27.8±8			166±52		
MLG-1564	에틸 N ^o -(L-류신)-1-메틸-D-트립토판네이트	92	3	50.6±8	518	0.0004	114±2	195	<0.0001
MLG-1564	에틸 N ^o -(L-류신)-1-메틸-D-트립토판네이트	275	3	101±28	478	0.003	463±36	518	<0.0001
MLG-1564	에틸 N ^o -(L-류신)-1-메틸-D-트립토판네이트	875	2	92±17	230	0.005	883±349	416	0.017
MLG-3272	에틸 N ^o -(L-메티오닌)-1-메틸-D-트립토판네이트	92	3	33±5	305	0.0005	90.7±11	136	0.0007
MLG-3272	에틸 N ^o -(L-메티오닌)-1-메틸-D-트립토판네이트	275	3	88±32	402	0.009	370±113	393	0.005
MLG-3272	에틸 N ^o -(L-메티오닌)-1-메틸-D-트립토판네이트	875	3	142±57	411	0.013	761±516	369	0.059

1. McGaha, T.L., et al., *Amino acid catabolism: a pivotal regulator of innate and adaptive immunity*. Immunol Rev, 2012. **249**(1): p. 135-57.
2. Li, L., et al., *Altered tryptophan metabolism as a paradigm for good and bad aspects of immune privilege in chronic inflammatory diseases*. Front Immunol, 2012. **3**: p. 109.
3. Munn, D.H., et al., *Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism*. science, 1998. **281**(5380): p. 1191-3.
4. Muller, A.J., et al., *Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy*. Nat Med, 2005. **11**(3): p. 312-9.
5. Peterson, A.C., et al., *Evaluation of functionalized tryptophan derivatives and related compounds as competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase*. Medicinal Chemistry Research, 1994. **3**: p. 531-544.
6. Hou, D.Y., et al., *Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses*. Cancer Res, 2007. **67**(2): p. 792-801.
7. Metz, R., et al., *IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan*. Oncoimmunology, 2012. **1**(9): p. 1460-1468.
8. Sharma, M.D., et al., *Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase*. J Clin Invest, 2007. **117**(9): p. 2570-82.
9. Sharma, M.D., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of Foxp3+ Tregs to TH17-like cells in tumor-draining lymph nodes*. Blood, 2009.
10. Holmgard, R.B., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4*. J Exp Med, 2013. **210**(7): p. 1389-402.
11. Munn, D.H., et al., *GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase*. Immunity, 2005. **22**(5): p. 633-42.
12. Fallarino, F., et al., *The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells*. J Immunol, 2006. **176**(11): p. 6752-61.
13. Kumar, S., et al., *Structure based development of phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase*. J Med Chem, 2008. **51**(16): p. 4968-77.
14. Banerjee, T., et al., *A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase*. Oncogene, 2008. **27**(20): p. 2851-7.

[0452]

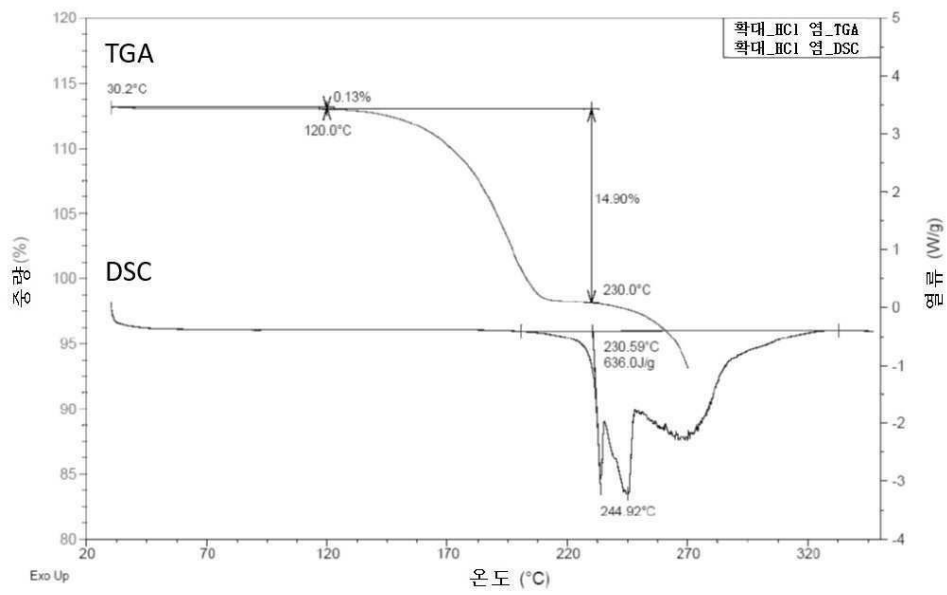
도면

도면1



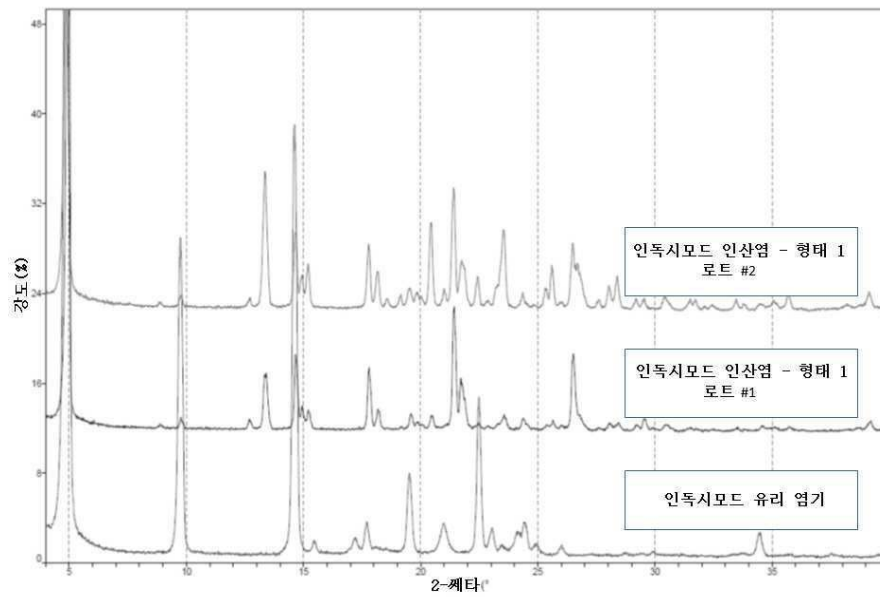
인독시모드 및 인독시모드 HCl의 XRPD

도면2



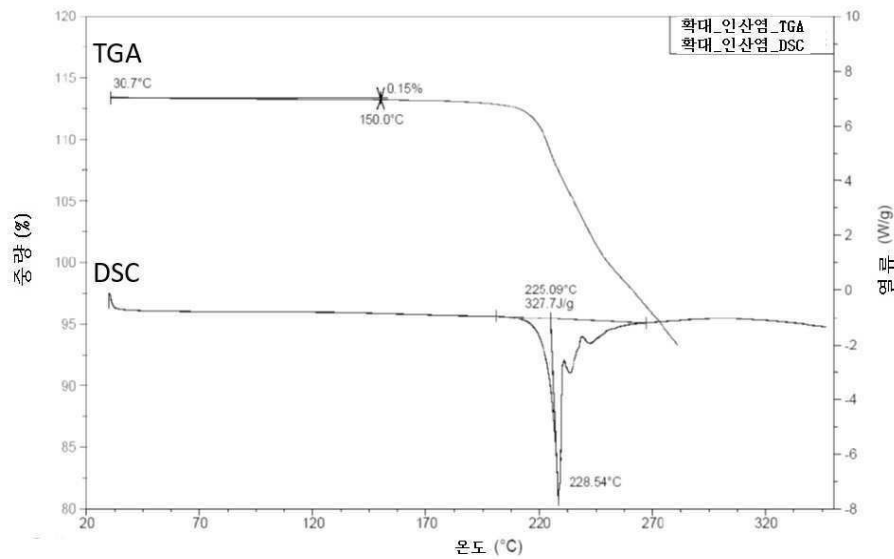
인독시모드 HCL의 TGA 및 DSC 분석

도면3



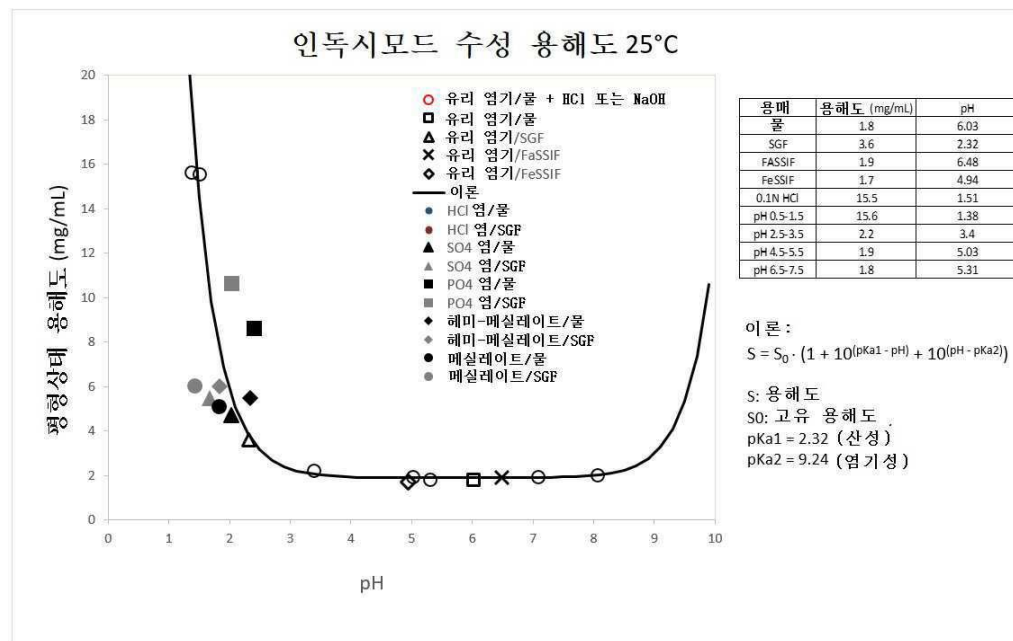
인독시모드 및 인독시모드 인산염의 XPRD

도면4



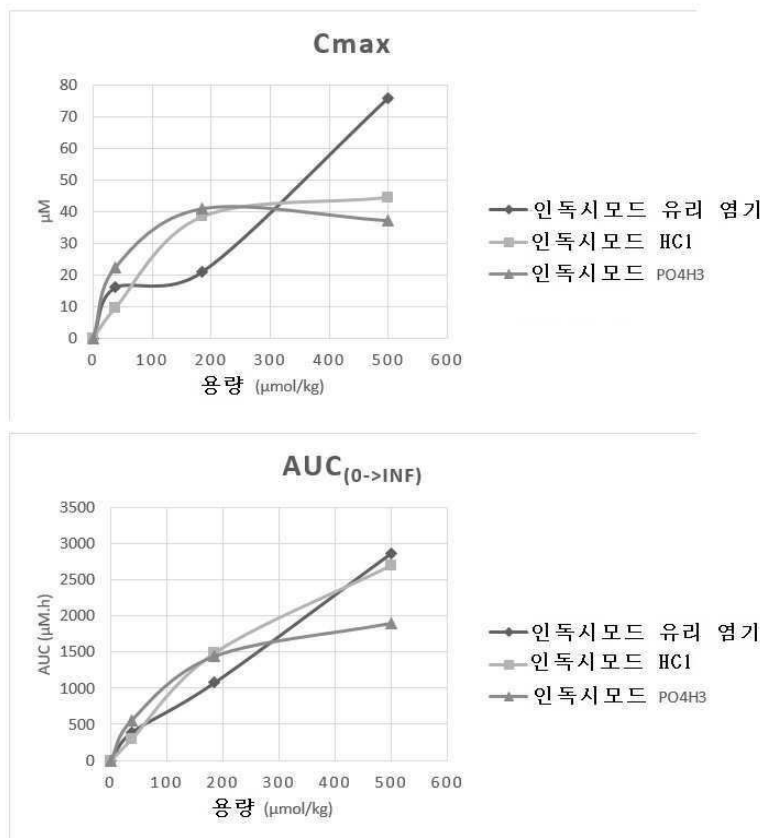
인독시모드 인산염의 TGA 및 DSC 분석

도면5



상이한 용매 중의 인독시모드 및 그의 염의 용해도

도면6



캡슐 형태로 경구 투약 후에 인독시모드 및 그의 염에 대한 Cmax 및 AUC의 용량 의존도