(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월20일
(11) 등록번호 10-2180740
(24) 등록일자 2020년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/416* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01) *C07D 231/54* (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/416 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7007456
(22) 출원일자(국제) 2017년08월17일
심사청구일자 2019년03월14일
(85) 번역문제출일자 2019년03월14일
(65) 공개번호 10-2019-0039431
(43) 공개일자 2019년04월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/047416
(87) 국제공개번호 WO 2018/035359
국제공개일자 2018년02월22일
(30) 우선권주장
62/377,312 2016년08월19일 미국(US)
62/457,555 2017년02월10일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20140303164 A1

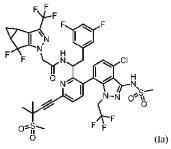
(73) 특허권자
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
그라우프, 마이클
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
헨리, 스티븐 제이.
미국 94403 캘리포니아주 산 마테오 웨스트 힐스데일 블러바드 1111
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

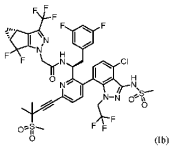
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 김병숙

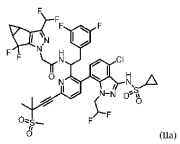
(54) 발명의 명칭 **HIV 바이러스 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 유용한 치료 화합물**

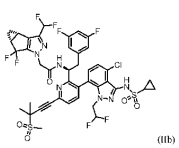
(57) 요 약

본 개시내용은 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료에 유용한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa), 및 (IIb)의 화합물에 관한 것이다.


(Ia)


(Ib)


(IIa)


(IIb)

(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 31/69 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
C07D 231/54 (2013.01)

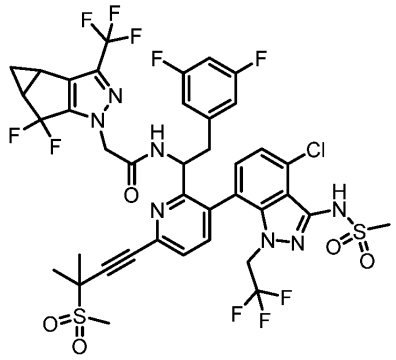
(72) 발명자
링크, 존 오.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
로우, 찰스 윌리엄
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
사이토, 롤랜드 디.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
쉬뢰더, 스콧 디.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
스테파니디스, 디미트리오스
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
체, 윈스톤 씨.
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 윈드블로운 레인 801
장, 제니퍼 알.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

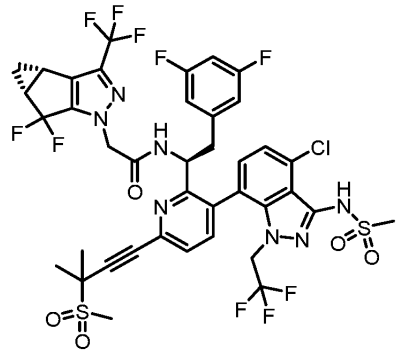
화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(Ia)

청구항 2

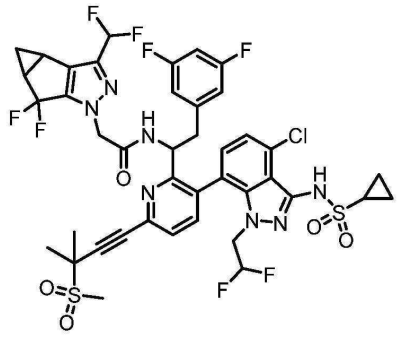
제1항에 있어서, 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(Ib)

청구항 3

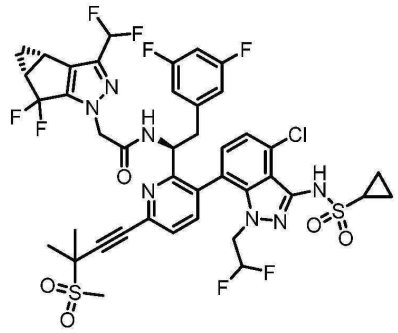
화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(IIa)

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(IIb)

청구항 5

치료 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물로서,

상기 제약 조성물은 1, 2, 3 또는 4종의 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있고,

상기 추가의 치료제가 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵 단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 상기 추가의 치료제가 HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

i) 치료 유효량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 포함하고, 추가의 치료제가 GS-9131, GS-9148, 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 추가의 치료제가 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

ii) 치료 유효량의 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 포함하고, 추가의 치료제가 GS-9131, GS-9148, 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염, 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 추가의 치료제가 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 제약 조성물이 1, 2, 3 또는 4종의 추가의 치료제와 공-투여되고, 여기서

i) 추가의 치료제가 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 동시에 투여되고, 여기서 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이 추가의 치료제와 동시 투여를 위해 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나; 또는

ii) 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이 투여되고 추가의 치료제가 순차적으로 투여되는 것인

제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이고, 추가의 치료제가 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 추가의 치료제가 HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

상기 화합물이

i) 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르

디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 또는

ii) 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는

iii) 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 또는

iv) 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 또는

v) 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 추가의 치료제; 또는

vi) 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제; 또는

vii) 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 및 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제

와 조합되는 것인, 제약 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 화합물이 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물이고, 추가의 치료제가 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 퓔티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 추가의 치료제가 HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

상기 화합물이

i) 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염, 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 또는

ii) 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 또는

iii) 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 또는

iv) 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어

진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 추가의 치료제; 또는

v) 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제; 또는

vi) 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 및 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제

와 조합되는 것인, 제약 조성물.

청구항 11

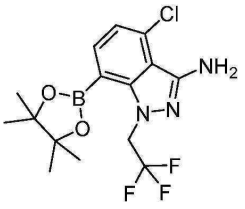
제5항에 있어서, 경구 제제 또는 비경구 제제이고, 여기서 상기 비경구 제제가 그를 필요로 하는 대상체에게 피하 또는 근육내로 투여될 수 있는 것인 제약 조성물.

청구항 12

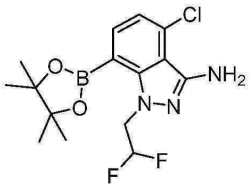
제6항에 있어서, 경구 제제 또는 비경구 제제이고, 여기서 상기 비경구 제제가 그를 필요로 하는 대상체에게 피하 또는 근육내로 투여될 수 있는 것인 제약 조성물.

청구항 13

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.



및



청구항 14

제11항에 있어서, 화합물이 나트륨 염으로서 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 화합물이 나트륨 염으로서 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2016년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/377,312 및 2017년 2월 10일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/457,555에 대한 우선권 이익을 주장하며, 이들 개시내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

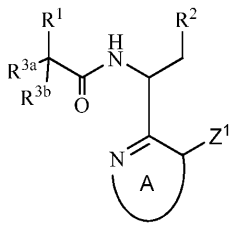
[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에(*Retroviridae*) 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 신규 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 그의 제조를 위한 중간체 및 상기 신규 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 레트로비리다에 과를 포함하는 양성-단일 가닥 RNA 바이러스는 많은 인간 및 동물 질환을 유발하는 오르토레트로비리나에(*Orthoretrovirinae*) 아과, 및 알파레트로바이러스(*Alpharetrovirus*), 베타레트로바이러스(*Betaretrovirus*), 감마레트로바이러스(*Gammaretrovirus*), 델타레트로바이러스(*Deltaretrovirus*), 엡실론레트로바이러스(*Epsilonretrovirus*), 렌티바이러스(*Lentivirus*) 및 스푸마바이러스(*Spumavirus*) 속의 것들을 포함한다. 렌티바이러스 중에서, 인간에서의 HIV-1 감염은 T 헬퍼 세포의 고갈 및 면역 기능장애를 유도하여 면역결핍 및 기회 감염에 대한 취약성을 일으킨다. 고도의 활성 항레트로바이러스 요법 (HAART)으로 HIV-1 감염을 치료하는 것은 바이러스 부하를 감소시키고 질환 진행을 유의하게 지연시키는 데 효과적인 것으로 입증되었다 (Hammer, S.M., et al.; JAMA 2008, 300: 555-570). 그러나, 이들 치료는 현행 요법에 내성이 있는 HIV 균주의 출현을 유도할 수 있었다 (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., Science 2010, 327:697-701). 따라서, 신생 약물-내성 HIV 변이체에 대해 활성인 신규 항레트로바이러스제를 발견할 절실한 필요가 존재한다.

[0006] 2014년 10월 2일에 공개된 미국 특허 공개 번호 2014/0296266A1은 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 데 유용한 화합물을 개시한다. 미국 특허 공개 2014/0296266A1은 특히 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



I

[0007]

[0008] 여기서:

[0009] A는 1 또는 2개의 질소 원자를 갖는 6-원 모노시클릭-헤테로아릴이며, 여기서 6-원 모노시클릭-헤테로아릴은 제시된 위치에서 1개의 Z^1 기, 1개의 Z^2 기로 치환되고, 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 Z^3 기로 임의로 치환되고;

[0010] R^1은 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴 또는 3-12원 헤테로사이클이며, 여기서 R^1의 임의의 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴 또는 3-12원 헤테로사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^4 기로 임의로 치환되고;

[0011] R^2는 페닐, 5-원 모노시클릭-헤테로아릴, 6-원 모노시클릭-헤테로아릴 또는 (C_3-C_7)카르보사이클이며, 여기서 R^2의 임의의 페닐, 5-원 모노시클릭-헤테로아릴, 6-원 모노시클릭-헤테로아릴 또는 (C_3-C_7)카르보사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^5 기로 임의로 치환되고;

[0012] 각각의 R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)할로알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{3a}는 H, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)할로알킬로부터 선택되고 R^{3b}는 -OH 및 -CN으로부터 선택되고;

[0013] Z^1은 6-12원 아릴, 5-14원 헤테로아릴 및 3-14원 헤테로사이클로부터 선택되며, 여기서 Z^1의 임의의 6-12원 아릴, 5-14원 헤테로아릴 및 3-14원 헤테로사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1a} 또는 Z^{1b}로 임의로 치환되고;

[0014] 각각의 Z^{1a}는 독립적으로 (C_3-C_7)카르보사이클, 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 3-12원 헤테로사이클, 할로겐, -CN, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, NO_2, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ 및 $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$로부터 선택되며, 여기서 Z^{1a}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴 및 3-12원 헤테로사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되고;

[0015] 각각의 Z^{1b}는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐 및 (C_2-C_8)알키닐로부터 선택되며, 여기서 Z^{1b}의 임의의 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐 및 (C_2-C_8)알키닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 기로 임의로 치환되고;

[0016] 각각의 Z^{1c}는 독립적으로 (C_3-C_7)카르보사이클, 페닐, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴, 3-7원 헤테로사이클, 할로겐, -CN, $-OR^{n2}$, $-OC(O)R^{p2}$, $-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$, $-SR^{n2}$, $-S(O)R^{p2}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p2}$, $-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{n2}COR^{p2}$, $-NR^{n2}CO_2R^{p2}$, $-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$, $-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$, $-NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$, NO_2, $-C(O)R^{n2}$, $-C(O)OR^{n2}$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, 할로페닐, 5-6원 할로헤테로아릴, 3-7원 할로헤테로사이클 및 (C_1-C_8)헤테로알킬로부터 선택되고;

[0017] 각각의 Z^{1d}는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐 및 (C_1-C_8)할로알킬로부터 선택되고;

[0018] 각각의 R^{n1}은 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되며, 여기서 R^{n1}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴 및 페닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^{n1}의 임의의 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐 및 (C_2-C_8)알키닐은 1개 이상 (예를

들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 기로 임의로 치환되고;

[0019] 각각의 R^{p1}은 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되며, 여기서 R^{p1}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴 및 페닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^{p1}의 임의의 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐 및 (C_2-C_8)알키닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 기로 임의로 치환되고;

[0020] R^{q1} 및 R^{r1}은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되며, 여기서 R^{q1} 또는 R^{r1}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴 및 페닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^{q1} 또는 R^{r1}의 임의의 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐 및 (C_2-C_8)알키닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 기로 임의로 치환되거나, 또는 R^{q1} 및 R^{r1}은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되고;

[0021] 각각의 R^{n2}는 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴, 페닐, 할로페닐, 5-6원 모노시클릭-할로헤테로아릴, 3-7원 할로헤테로사이클, (C_1-C_8)할로알킬 및 (C_1-C_8)헤테로알킬로부터 선택되고;

[0022] 각각의 R^{p2}는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴, 페닐, 할로페닐, 5-6원 모노시클릭-할로헤테로아릴, 3-7원 할로헤테로사이클, (C_1-C_8)할로알킬 및 (C_1-C_8)헤테로알킬로부터 선택되고;

[0023] R^{q2} 및 R^{r2}는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴, 페닐, 할로페닐, 5-6원 모노시클릭-할로헤테로아릴, 3-7원 할로헤테로사이클, (C_1-C_8)할로알킬 및 (C_1-C_8)헤테로알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{q2} 및 R^{r2}는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0024] Z^2는 (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 6-12원 아릴, 5-12원 C-연결된-헤테로아릴, 3-12원 C-연결된-헤테로사이클, $-C(O)R^{n3}$ 및 $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$으로부터 선택되며, 여기서 Z^2의 임의의 6-12원 아릴, 5-12원 C-연결된-헤테로아릴 및 3-12원 C-연결된-헤테로사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{2b} 또는 Z^{2c} 기로 임의로 치환되고, 여기서 Z^2의 임의의 (C_2-C_8)알케닐 및 (C_2-C_8)알키닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)의 Z^{2c} 기로 임의로 치환되고;

[0025] 각각의 Z^{2a}는 독립적으로 (C_3-C_7)카르보사이클, 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 3-12원 헤테로사이클, 할로겐, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ 및 $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$로부터 선택되며, 여기서 Z^{2a}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴 및 3-12원 헤테로사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{2b} 또는 Z^{2c} 기로 임의로 치환되고;

[0026] 각각의 Z^{2b}는 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬 및 (C_1-C_4)할로알킬로부터 선택되고;

[0027] 각각의 Z^{2c}는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ 및 $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$로부터 선택되고;

[0028] 각각의 R^{n3}은 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-12원 헤테로사이클, 5-12원 헤테로아릴 및 6-12원 아릴로부터 선택되며, 여기서 R^{n3}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-12원 헤테로사이클, 5-12원 헤테로아릴 및 6-12원 아릴은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{2b} 또는 Z^{2c} 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^{n3}의 임의의 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐 및 (C_2-C_4)알키닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{2a} 기로 임의로 치환되고;

[0029] R^{q3} 및 R^{r3}은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-12원 헤테로사이클, 5-12원 헤테로아릴 및 6-12원 아릴로부터 선택되며, 여기서 R^{q3} 또는 R^{r3}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-12원 헤테로사이클, 5-12원 헤테로아릴 및 6-12원 아릴은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{2b} 또는 Z^{2c} 기로 임의로 치환되고, 여기서 R^{q3} 또는 R^{r3}의 임의의 (C_1-C_4)알킬 및 (C_2-C_4)알케닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{2a} 기로 임의로 치환되거나, 또는 R^{q3} 및 R^{r3}은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로사이클 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{2b} 또는 Z^{2c} 기로 임의로 치환되고;

[0030] 각각의 R^{n4}는 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_4)할로알킬 및 (C_1-C_4)헤테로알킬로부터 선택되고;

[0031] 각각의 R^{p4}는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_4)알케닐, (C_2-C_4)알키닐, (C_1-C_4)할로알킬 및 (C_1-C_4)헤테로알킬로부터 선택되고;

[0032] R^{q4} 및 R^{r4}는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, (C_2-C_4)알키닐, (C_1-C_4)할로알킬 및 (C_1-C_4)헤테로알킬로부터 선택되고;

[0033] 각각의 Z^3은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, -OH, -CN, (C_1-C_4)헤테로알킬 및 (C_1-C_4)할로알킬로부터 선택되고;

[0034] 각각의 Z^4는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_3-C_7)카르보사이클, 할로겐, -CN, $-OR^{n5}$, $-OC(O)R^{p5}$, $-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$, $-SR^{n5}$, $-S(O)R^{p5}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p5}$, $-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ 및 $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$로부터 선택되며, 여기서 Z^4의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{4a} 또는 Z^{4b} 기로 임의로 치환되고, 여기서 Z^4의 임의의 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐 및 (C_2-C_8)알키닐은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 Z^{4a} 기로 임의로 치환되고;

[0035] 각각의 Z^{4a}는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{n6}$, $-OC(O)R^{p6}$, $-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$, $-SR^{n6}$, $-S(O)R^{p6}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p6}$, $-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}COR^{p6}$, $-NR^{n6}CO_2R^{p6}$, $-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$,

NO_2, $-C(O)R^{n6}$, $-C(O)OR^{n6}$ 및 $-C(O)NR^{q6}R^{r6}$으로부터 선택되고;

[0036] 각각의 Z^{4b}는 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐 (C_2-C_4)알키닐 및 (C_1-C_4)할로알킬로부터 선택되고;

[0037] 각각의 R^{n5}는 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬, (C_2-C_4)알케닐 및 (C_2-C_4)알키닐로부터 선택되고;

[0038] 각각의 R^{p5}는 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬, (C_2-C_4)알케닐 및 (C_2-C_4)알키닐로부터 선택되고;

[0039] R^{q5} 및 R^{r5}는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬, (C_2-C_4)알케닐 및 (C_2-C_4)알키닐로부터 선택되고;

[0040] 각각의 R^{n6}은 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬, (C_2-C_4)알케닐 및 (C_2-C_4)알키닐로부터 선택되고;

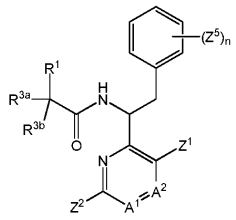
[0041] 각각의 R^{p6}은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬, (C_2-C_4)알케닐 및 (C_2-C_4)알키닐로부터 선택되고;

[0042] R^{q6} 및 R^{r6}은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬, (C_2-C_4)알케닐 및 (C_2-C_4)알키닐로부터 선택되고;

[0043] 각각의 Z^5는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, -CN 및 $-OR^{n7}$로부터 선택되며, 여기서 Z^5의 임의의 (C_1-C_6)알킬은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0044] 각각의 R^{n7}은 독립적으로 H, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)할로알킬 및 (C_3-C_7)카르보사이클로부터 선택된다.

[0045] 2014년 10월 9일에 공개된 미국 특허 공개 번호 2014/0303164A1은 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 데 유용한 화합물을 개시한다. 미국 특허 공개 2014/0303164A1은 특히 화학식 IIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



[0046] IIId

[0047] 여기서

[0048] A^1은 CH, $C-Z^3$, 또는 질소이고;

[0049] A^2는 CH 또는 질소이고;

[0050] R^1은 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 또는 3-12원 헤테로사이클이며, 여기서 R^1의 임의의 6-12원 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 또는 3-12원 헤테로사이클은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^4 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^4 기는 동일하거나 상이하고;

[0051] 각각의 R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_3)알킬이고;

[0052] Z^1은 6-12원 아릴, 5-14원 헤테로아릴, 또는 3-14원 헤테로사이클이며, 여기서 Z^1의 임의의 6-12원 아릴, 5-

14원 헤테로아릴, 또는 3-14원 헤테로사이클은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1a} 또는 Z^{1b}로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1a} 및 Z^{1b} 기는 동일하거나 상이하고;

[0053] 각각의 Z^{1a}는 독립적으로 (C_3-C_7)카르보사이클, 5-12원 헤테로아릴, 3-12원 헤테로사이클, 할로겐, -CN, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ 및 $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$이며, 여기서 Z^{1a}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 5-12원 헤테로아릴 및 3-12원 헤테로사이클은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 및 Z^{1d} 기는 동일하거나 상이하고;

[0054] 각각의 Z^{1b}는 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로겐으로 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬이며, 이들은 동일하거나 상이하고;

[0055] 각각의 Z^{1c}는 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, 또는 (C_1-C_8)헤테로알킬이고;

[0056] 각각의 Z^{1d}는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬 또는 (C_1-C_8)할로알킬이고;

[0057] 각각의 R^{n1}은 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 또는 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴이며, 여기서 R^{n1}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 또는 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 및 Z^{1d} 기는 동일하거나 상이하고, 여기서 R^{n1}의 임의의 (C_1-C_8)알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 기는 동일하거나 상이하고;

[0058] 각각의 R^{p1}은 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 또는 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴이며, 여기서 R^{p1}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 또는 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 및 Z^{1d} 기는 동일하거나 상이하고, 여기서 R^{p1}의 임의의 (C_1-C_8)알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 기는 동일하거나 상이하고;

[0059] 각각의 R^{q1} 및 R^{r1}은 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 또는 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴이며, 여기서 R^{q1} 또는 R^{r1}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클, 3-7원 헤테로사이클, 또는 5-6원 모노시클릭-헤테로아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 및 Z^{1d} 기는 동일하거나 상이하고, 여기서 R^{q1} 또는 R^{r1}의 임의의 (C_1-C_8)알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 기는 동일하거나 상이하거나, 또는 R^{q1} 및 R^{r1}은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클을 형성하며, 여기서 5, 6 또는 7-원 헤테로사이클은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{1c} 또는 Z^{1d} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{1c} 및 Z^{1d} 기는 동일하거나 상이하고;

[0060] 각각의 R^{q2} 및 R^{r2}는 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)카르보사이클이거나, 또는 R^{q2} 및 R^{r2}는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5, 6, 또는 7-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0061] Z^2는 (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 6-12원 아릴, 5-12원 C-연결된-헤테로아릴, 3-12원 C-연결된-헤테로사이클, $-C(O)R^{n3}$, 또는 $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$이며, 여기서 Z^2의 임의의 6-12원 아릴, 5-12원 C-연결된-헤테로아릴, 또는 3-12원

C-연결된-헤테로사이클은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{2b} 또는 Z^{2c} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{2b} 및 Z^{2c} 기는 동일하거나 상이하고, 여기서 Z^{2}의 임의의 (C_2-C_8)알케닐 또는 (C_2-C_8)알키닐은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{2c} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{2c} 기는 동일하거나 상이하고;

[0062] 각각의 R^{n3}은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0063] 각각의 R^{q3} 및 R^{r3}은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0064] 각각의 Z^{2b}는 독립적으로 옥소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)헤테로알킬 또는 (C_1-C_4)할로알킬이고;

[0065] 각각의 Z^{2c}는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$, 또는 $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$이고;

[0066] 각각의 R^{n4}는 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, 또는 (C_1-C_4)헤테로알킬이고;

[0067] 각각의 R^{p4}는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, 또는 (C_1-C_4)헤테로알킬이고;

[0068] 각각의 R^{q4} 및 R^{r4}는 독립적으로 H, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬, 또는 (C_1-C_4)헤테로알킬이고;

[0069] 각각의 Z^{3}은 독립적으로 (C_1-C_4)헤테로알킬이고;

[0070] 각각의 Z^{4}는 독립적으로 옥소, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)카르보사이클, 할로겐, -CN, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, 또는 $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$이며, 여기서 Z^{4}의 임의의 (C_3-C_7)카르보사이클 또는 (C_1-C_8)알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 Z^{4a} 기로 임의로 치환되며, 여기서 Z^{4a} 기는 동일하거나 상이하고;

[0071] 각각의 Z^{4a}는 독립적으로 할로겐, -CN, 또는 $-OR^{n6}$이고;

[0072] 각각의 R^{n5}, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, 및 R^{n6}은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0073] 각각의 Z^{5}는 독립적으로 할로겐이며, 이는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0074] n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

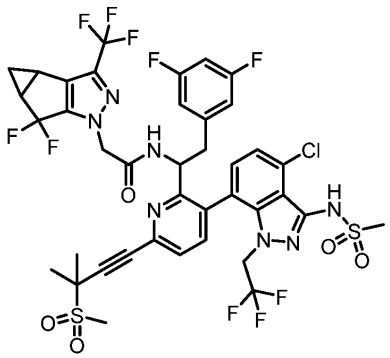
[0075] 상기 개시내용에도 불구하고, 강력하고 안정하며, HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료를 위한 개선된 약동학적 및/또는 약역학적 프로파일을 나타내는 화합물에 대한 필요가 존재한다.

[0076] 또한 HIV 요법 및 치료의 영역에서의 관심은 환자에게 제공되는 요법의 약동학적 특성을 연장하는 것이다. HIV를 치료하기 위한 현행 요법은 환자가 더 이상 다수의 환제를 1일에 다수회로 복용하지 않아도 충분할 정도로 진전되었으나, 환자는 오늘날 여전히 그의 예견가능한 수명 동안 환제를 매일 복용할 것이 요구된다. 따라서, 환자가 의약을 1일에 1회 미만 (예를 들어 격일마다 1회, 1주에 1회, 격주마다 1회, 1개월에 1회 등)으로 복용할 것을 필요로 하는 HIV 요법을 갖는 것이 유익할 것이다.

[0077] 개선된 효력, 개선된 대사 안정성, 및 개선된 약동학적 및/또는 약역학적 프로파일을 나타내는 신규 화합물이 본원에 제공된다.

발명의 내용

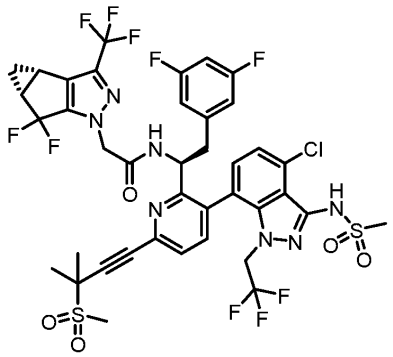
[0078] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



(Ia)

[0079]

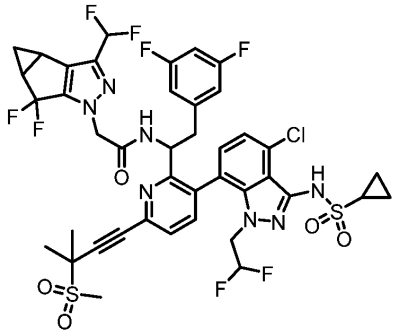
[0080] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



(Ib)

[0081]

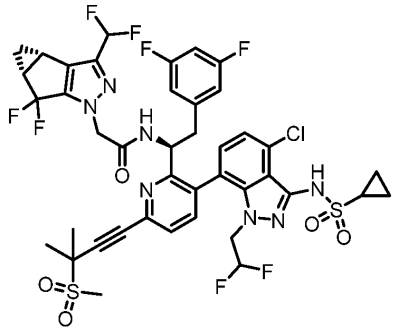
[0082] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



(IIa)

[0083]

[0084] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



(IIb)

[0085]

[0086] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 질환의 치료에 있어서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0087] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 질환의 치료에 있어서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0088] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 주사가능한 형태이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 비경구 (예를 들어, 주사가능한) 형태이다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여에 적합하다.

[0090] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 단위 투여량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제조 물품에 관한 것이다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 단위 투여량의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제조 물품에 관한 것이다.

[0092] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0094] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는, 예컨대 HIV 바이러스에 걸리는 것과 연관된 것으로 알려져 있는 1종 이상의 위험 인자를 갖는 대상체이다.

[0095] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는, 예컨대 HIV 바이러스에 걸리는 것과 연관된 것으로 알려져 있는 1종 이상의 위험 인자를 갖는 대상체이다.

[0096] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0097] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 치료 유효량의 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0098] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 의료 요법에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0099] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 의료 요법에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0100] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0101] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0102] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0103] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0104] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 합성에 유용한 중간체에 관한 것이다.

[0105] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물의 합성에 유용한 중간체에 관한 것이다.

[0106] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물의 제약상 허용되는 염은 나트륨 염이다.

[0107] 본 개시내용의 추가의 실시양태가 본원에 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0108] 도 1은 N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸술폰아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4)을 보여준다.

도 2는 N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(시클로프로판술폰아미도)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4)을 보여준다.

도 3은 래트에서의 단일 피하 (SC) 투여 후 화합물 38의 혈장 농도 (nM)를 보여준다.

도 4는 염수 중 2% 폴록사머 188 중의 200mg/mL의 화학식 Ib의, 개에서 6mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 5는 염수 중 2% 폴록사머 188 중의 100mg/mL의 화학식 Ib의, 개에서 6mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 6은 염수 중 2% 폴록사머 188 중의 200mg/mL의 화학식 Ib, 나트륨 염의, 개에서 6mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 7은 NMP 중의 100mg/mL의 화학식 Ib, 유리 산 형태의, 개에서 6 mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 8은 NMP 중의 200mg/mL의 화학식 Ib, 유리 산 형태의, 개에서 6mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 9는 NMP 중의 200mg/mL의 화학식 Ib, 나트륨 염의, 대상체에서 6mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 10은 10% 에탄올, 12% 물, 및 78% PEG 200 중의 200mg/mL의 화학식 Ib의, 대상체에서 6mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 11은 10% 에탄올, 12% 물, 및 77% PEG 200 중의 200mg/mL의 화학식 Ib, 계내 염의, 대상체에서 6mg/kg으로 피하 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 12는 계내 Na 염을 형성하기 위한 1.2 mol-eq. NaOH와 함께 10% 에탄올, 13% 물, 및 77% 글리코푸롤 중의 200mg/mL의 화학식 Ib의, 대상체에서 6mg/kg으로 투여 시 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

도 13은 10% 에탄올, 20% 비타민 E TPGS, 70% 미글리올 812 중의 고정된 7.5mg 경구 용량의 화학식 Ib의, 개에서의 시간 경과에 따른 혈장 농도의 플롯을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0109] 하기 설명은 본 개시내용이 청구된 대상의 예시로서 간주되어야 한다는 이해 하에 만들어진 것이며, 청구된 청구범위를 예시된 구체적 실시양태로 제한하는 것으로 의도되지는 않는다. 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 표

제는 편의상 제공되는 것이며, 어떠한 방식으로든 청구범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 임의의 표제 하에 예시된 실시양태는 임의의 다른 표제 하에 예시된 실시양태와 조합될 수 있다.

[0110] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0111] 본원에 상표명이 사용되는 경우에, 상표명 제품, 및 상표명 제품의 활성 제약 성분(들)을 독립적으로 포함하는 것으로 의도된다.

[0112] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 1종 이상의 검정에 대한 언급을 포함하는 것 등이다.

[0113] 본원에 사용된 용어 "C_{max}"는 약물의 최대 관찰된 혈장/혈청 농도를 지칭한다.

[0114] "제약상 허용되는"은 수의학적 또는 인간 제약 용도에 적합한 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

[0115] "제약상 허용되는 부형제"는 비제한적으로, 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 가축에서의 사용이 허용되는 것으로 승인된 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산화제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.

[0116] "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 (또는 보유하는 형태로 전환될 수 있는) 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등에 의해 형성된; 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 락트산, 말레산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 올레산, 팔미트산, 프로피온산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산, 트리메틸아세트산 등에 의해 형성된 산 부가염, 및 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온 (예를 들어, 나트륨 또는 칼륨), 알칼리 토류 이온 (예를 들어 칼슘 또는 마그네슘), 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되는 경우에 형성된 염; 또는 유기 염기 예컨대 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과의 배위물을 포함한다. 이러한 정의에는 암모늄 및 치환된 또는 4급화된 암모늄 염이 또한 포함된다. 제약상 허용되는 염의 대표적인 비제한적 목록은 문헌 [S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5]에서 찾아볼 수 있으며, 이들 둘 다는 본원에 참조로 포함된다.

[0117] "대상체" 및 "대상체들"은 인간, 가축 (예를 들어, 개 및 고양이), 농장 동물 (예를 들어, 소, 말, 양, 염소 및 돼지), 실험 동물 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 기니 피그, 돼지, 토끼, 개, 및 원숭이) 등을 지칭한다.

[0118] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 유익한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익한 또는 목적하는 결과는 증상의 완화 및/또는 증상의 정도의 감소 및/또는 질환 또는 상태와 연관된 증상의 악화의 예방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 하기 중 하나 이상을 포함한다: a) 질환 또는 상태를 억제하는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태로부터 발생한 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 및/또는 질환 또는 상태의 정도를 감소시키는 것); b) 질환 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상의 발달을 늦추는 것 또는 정지시키는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태를 안정화시키는 것, 질환 또는 상태의 악화 또는 진행을 지연시키는 것); 및/또는 c) 질환 또는 상태를 경감시키는 것, 예를 들어 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것.

[0119] 본원에 사용된 질환 또는 상태의 발달을 "지연시키는"은 질환 또는 상태의 발달을 저지하는 것, 방해하는 것, 늦추는 것, 지체시키는 것, 안정화시키는 것 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료되는 질환 및/또는 대상체의 병력에 따라 시간 길이가 다양할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 사실상 대상체에서 질환 또는 상태가 발달하지 않는다는 점에서 예방을 포괄할 수 있다. 예를 들어, AIDS의 발달을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않은 경우와 비교하여, 주어진 시간 프레임 내에서 질환 발달의 확률을 감소시키고/거나 주어진 시간 프레임 내에서 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 통계적으로 유의한 수의 대상체를 사용하는 임상 연구에 기초할 수 있다. 예를

들어, AIDS의 발달은 알려져 있는 방법, 예컨대 대상체의 HIV^+ 상태를 확인하는 것, 및 대상체의 T-세포 수 또는 AIDS 발달의 다른 지표, 예컨대 극도의 피로, 체중 감소, 지속적 설사, 고열, 목, 겨드랑이 또는 사타구니에서의 팽윤 림프절, 또는 AIDS와 연관된 것으로 알려져 있는 기회 상태 (예를 들어, 기능성 면역계를 갖는 대상체에서는 일반적으로 존재하지 않지만 AIDS 환자에서는 발생하는 상태)의 존재를 평가하는 것을 사용하여 검출될 수 있다. 발달은 또한 초기에 검출불가능할 수 있는 질환 진행을 지칭할 수 있고, 발생, 재발 및 발병을 포함한다.

[0120] 본원에 사용된 "예방" 또는 "예방하는"은 질환의 임상 증상이 발달하지 않도록 질환 또는 장애의 발병에 대해 보호하는 요법을 지칭한다. 따라서, "예방"은 질환의 징후가 대상체에서 검출가능하기 전의 대상체에 대한 요법의 투여 (예를 들어, 치료 물질의 투여) (예를 들어, 대상체에서의 검출가능한 감염원 (예를 들어, 바이러스)의 부재 하에 대상체에 대한 치료 물질의 투여)에 관한 것이다. 대상체는 질환 또는 장애가 발달할 위험이 있는 개체, 예컨대 질환 또는 장애의 발달 또는 발병과 연관된 것으로 알려져 있는 1종 이상의 위험 인자를 갖는 개체일 수 있다. 따라서, 용어 "HIV 감염을 예방하는"은 검출가능한 HIV 감염을 갖지 않는 대상체에게 항-HIV 치료 물질을 투여하는 것을 지칭한다. 항-HIV 예방 요법을 위한 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는 개체일 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 예방이 질환 또는 장애의 발병에 대한 완전한 보호를 발생시키지 않을 수 있는 것으로 이해된다. 일부 경우에, 예방은 질환 또는 장애가 발달할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 위험의 감소는 질환 또는 장애가 발달할 위험의 완전한 제거를 발생시키지 않을 수 있다.

[0121] 본원에 사용된 "위험이 있는" 개체는 치료될 상태가 발달할 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 검출가능한 질환 또는 상태를 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있고, 본원에 기재된 방법의 치료 전에 검출가능한 질환을 나타낼 수 있거나 나타내지 않을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가, 질환 또는 상태의 발달과 상관관계가 있고 관련 기술분야에 공지되어 있는 측정가능한 파라미터인 1종 이상의 소위 위험 인자를 갖는다는 것을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)가 없는 개체보다 질환 또는 상태가 발달할 더 높은 확률을 갖는다. 예를 들어, AIDS의 위험이 있는 개체는 HIV를 갖는 것들이다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은, 질환을 치료하기 위해 대상체에게 투여 시에, 이러한 질환의 치료를 실시하기에 충분한 화합물의 양을 포함한, 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 데 효과적인 양, 또는 질환에 걸리는 것 또는 그의 발병에 대해 보호하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 유효량은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 유효량은 양의 범위를 포함할 수 있다. 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량일 수 있고, 즉 목적하는 치료 결과를 달성하기 위해 단일 용량 또는 다중 용량이 요구될 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제를 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 목적하는 또는 유익한 결과가 달성될 수 있거나 또는 달성되는 경우에 유효량으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다. 임의의 공-투여되는 화합물의 적합한 용량은 화합물의 조합 작용 (예를 들어, 상가적 또는 상승작용적 효과)으로 인해 임의로 낮추어질 수 있다.

[0123] "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 1:1 이외의 비를 갖는 거울상이성질체의 혼합물은 "비라세미" 혼합물이다.

[0124] "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.

[0125] 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 명시될 수 있다. 절대 배위가 알려지지 않은 분해된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 및/또는 결합 축에 대한 장애 회전을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 개시내용은 라세미 혼합물, 비라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함한 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다.

[0126] 달리 명백하게 정의된 것을 제외하고, 본 개시내용은, 단지 1종의 호변이성질체만이 명백하게 나타나 있는 경우일지라도 본원에 상술된 화합물의 모든 호변이성질체를 포함한다 (예를 들어, 한 쌍의 2종의 호변이성질체가 존재할 수 있는 경우에 1종의 호변이성질체 형태의 제공에 의해 호변이성질체 형태 둘 다가 의도되고 기재됨). 예를 들어, 아미드를 함유하는 화합물이 (예를 들어, 구조 또는 화학 명칭에 의해) 언급되는 경우에, 상응하는

이미드산 호변이성질체가 본 개시내용에 포함되고, 아미드가 단독으로 또는 이미드산과 함께 명백하게 열거된 경우와 동일하게 기재되는 것으로 이해된다. 2종 초과의 호변이성질체가 존재할 수 있는 경우에, 본 개시내용은, 단지 단일 호변이성질체 형태만이 화학 명칭 및/또는 구조에 의해 도시되어 있을지라도 모든 이러한 호변이성질체를 포함한다.

[0127] 본 개시내용은 또한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 전구약물을 제공한다. "전구약물"은 인간 신체에의 투여 시 일부 화학적 또는 효소적 경로에 따라 생물학적 활성 모 약물로 전환되는 약물의 생물학적 불활성 유도체로서 제약 분야에서 정의된다.

[0128] 추가적으로, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물의 전구약물을 제공한다.

[0129] 본 개시내용은 또한 임의의 또는 모든 원자에서 자연 발생 동위원소 비 초과로 1개 이상의 동위원소 예컨대, 비제한적으로, 중수소 (^{2}H 또는 D)로 농축될 수 있는 본원에 개시된 임의의 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물)을 포함하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다.

[0130] 또한, 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소 원자가 중수소 원자 또는 D에 의해 대체될 수 있는 화합물 (여기서 n은 분자 내 수소 원자의 수임)이 개시된다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비-방사성 동위원소이다. 이러한 화합물은 대사에 대한 내성을 증가시킬 수 있고, 따라서 포유동물에게 투여되는 경우에 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 수단에 의해, 예를 들어 1개 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용하는 것에 의해 합성된다.

[0131] 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 또한 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I를 포함한다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양성자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0132] 추가적으로, 일부 실시양태에서, 동위원소-표지된 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0133] 본원에 기재된 화합물은 키랄 중심 및/또는 기하 이성질체 중심 (E- 및 Z- 이성질체)을 가질 수 있고, 모든 이러한 광학, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체가 포괄되는 것으로 이해되어야 한다. 화합물이 그의 키랄 형태로 나타내어진 경우, 실시양태는 특정 부분입체이성질적으로 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 형태를 포괄하나 이에 제한되지는 않는 것으로 이해된다. 키랄성이 명시되지는 않지만 존재하는 경우, 실시양태는 특정 부분입체이성질적으로 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 형태; 또는 이러한 화합물(들)의 라세미 또는 비라세미 혼합물에 관한 것으로 이해된다. 본원에 사용된 "비라세미 혼합물"은 1:1 이외의 비를 갖는 입체이성질체의 혼합물이다.

[0134] 또한 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체 및 전구약물이 또한 제공된다.

[0135] 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량을 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 데 있어서 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0136] 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량을 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 데 있어서 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화

합물의 용도에 관한 것이다.

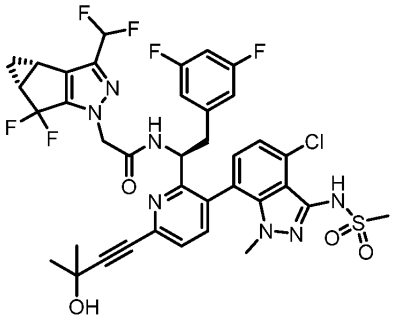
[0137] 낮은 EC_{50}을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 발견하는 것이 바람직한 목표이다. EC_{50} 값은 검정에서 최대 효능의 50%를 달성하는 화합물의 농도를 지칭한다. 보다 낮은 EC_{50}을 갖는 화합물은 보다 높은 EC_{50}을 갖는 화합물에 비해 보다 낮은 화합물 농도에서 유사한 효능을 달성한다. 따라서, 보다 낮은 EC_{50}이 일반적으로 약물 개발에 바람직하다.

[0138] 우수한 물리적 및/또는 화학적 안정성을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 발견하는 것이 바람직한 목표이다. 화합물의 전체적인 안정성의 증가는 체내 순환 시간의 증가를 제공할 수 있다. 덜 분해되면, 안정한 화합물은 보다 낮은 용량으로 투여되어 여전히 효능을 유지할 수 있다. 또한, 덜 분해되면, 화합물의 분해로부터의 부산물에 대한 우려가 더 적다.

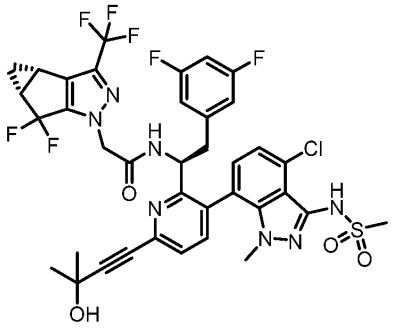
[0139] 개선된 약동학적 및/또는 약역학적 프로파일 및 긴 반감기를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 발견하는 것이 바람직한 목표이다. 약물이 중간 정도 또는 낮은 클리어런스 및 긴 반감기를 가지는 것이 유리하며, 이는 우수한 생체이용률 및 전신 노출에서의 높은 노출로 이어질 수 있다. 화합물의 클리어런스를 감소시키고 반감기 시간을 증가시키는 것은 효능에 요구되는 1일 용량을 감소시킬 수 있고, 따라서 보다 우수한 효능 및 안전성 프로파일을 제공할 수 있다. 따라서, 개선된 약동학적 및/또는 약역학적 프로파일 및 긴 반감기는 보다 우수한 환자 순응도를 제공할 수 있다.

[0140] 느린 방출 주사가능한 제제로부터 우수한 약동학적 프로파일을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 발견하는 것이 바람직한 목표이다. 약물이 낮은 EC_{50} 및 긴 작용 약동학을 갖는 것이 유리하며, 이는 낮은 투여 빈도로 이어질 수 있다. 투여 빈도를 감소시키는 것은 보다 우수한 환자 순응도를 제공할 수 있다. 투여 빈도를 감소시키는 것은 건강 관리에 대한 어렵거나 제한된 접근을 갖는 환자를 위해 바람직할 수 있다.

[0141] 유리하게는, 미국 특허 공개 번호 2014/0296266A1 및 2014/0303164A1에 개시된 구조적으로 밀접한 화합물 (본원에서 화합물 A 및 B로 지정됨)과 비교하여 이점을 제공하는 본원의 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물이 발견된다.

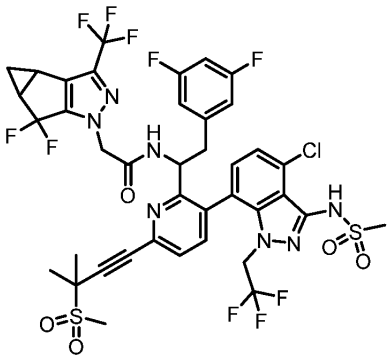


[0142] 화합물 A



[0143] 화합물 B

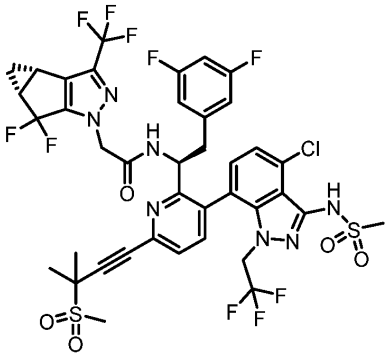
[0144] 따라서, 본 개시내용은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료에 화학식 (Ia)의 화합물을 사용하는 방법의 제공을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



(Ia)

[0145]

[0146] 따라서, 본 개시내용은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료에 화학식 (Ib)의 화합물을 사용하는 방법의 제공을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

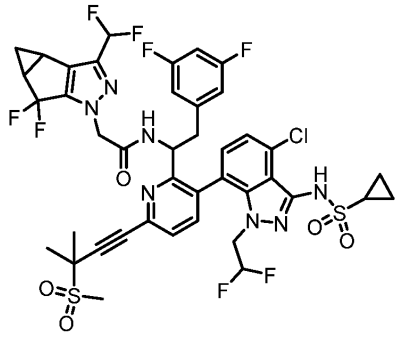


(Ib)

[0147]

[0148] 또한 화합물 A 및 B (상기 제시됨)와 비교하여 이점을 제공하는 화학식 (IIa) 및 (IIb)의 화합물이 본원에 개시된다.

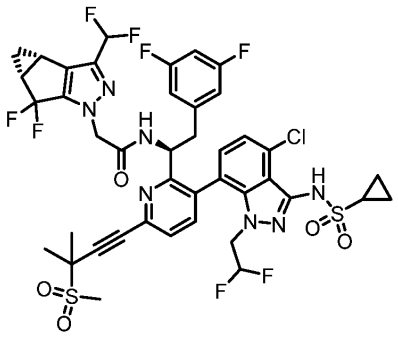
[0149] 따라서, 본 개시내용은 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료에 화학식 (IIa)의 화합물을 사용하는 방법의 제공을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



(IIa)

[0150]

[0151] 따라서, 본 개시내용은 화학식 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HIV 바이러스에 의해 유발된 감염을 포함한 레트로비리다에 바이러스 감염의 치료에 화학식 (IIb)의 화합물을 사용하는 방법의 제공을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



(IIb)

[0152]

[0153] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 대상체에서 HIV 감염을 예방하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 HIV 감염의 위험이 있는 대상체에서 HIV 감염을 예방하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 성적으로 획득된 HIV-1의 위험을 감소시키기 위한 노출전 예방 (PrEP)에 사용된다.

[0154] 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 임상적 프로테아제 억제제 (PI), 뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI) 및 인테그라제 억제제 (INSTI)에 의해 선택되는 주요 HIV-1 돌연변이체에 대해 활성인 것으로 여겨진다.

[0155] 조합 요법

[0156] 특정 실시양태에서, HIV 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, HIV 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0157] 일부 실시양태에서, HIV 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, HIV 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0158] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0160] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 HIV 감염을 치료하기에 적합한 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0161] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화

합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 HIV 감염을 치료하기에 적합한 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0162] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0163] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과의 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/거나, 이들은 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과의 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/거나, 이들은 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0165] HIV 조합 요법의 투여

[0166] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 추가의 치료제의 공-투여는 일반적으로 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 추가의 치료제가 둘 다 대상체의 체내에 존재하도록 하는, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 및 1종 이상의 추가의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 추가의 치료제의 공-투여는 일반적으로 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 추가의 치료제가 둘 다 대상체의 체내에 존재하도록 하는, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 및 1종 이상의 추가의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0168] 공-투여는 단위 투여량의 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 전 또는 후의, 단위 투여량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종 이상의 추가의 치료제의 투여의 수초, 수분 또는 수시간 내에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 본원에 개시된 화합물 (예를 들어

화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물)의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물)의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물)의 단위 용량이 투여된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 공-투여는 단위 투여량의 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 전 또는 후의, 단위 투여량의 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종 이상의 추가의 치료제의 투여의 수초, 수분 또는 수시간 내에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수초 또는 수분 내에 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물)의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물)의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물)의 단위 용량이 투여된다.

[0170] 의심을 피하기 위해, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 추가의 치료제의 공-투여는 본원에 기재된 치료제 중, 예를 들어, 예를 들어 단락 [00111] 내지 [00162] (국문 명세서 식별번호 <0166> 내지 <0248>)에 열거된 이들 작용제 중 1종 이상과의 공-투여를 지칭할 수 있다.

[0171] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종 이상의 추가의 치료제와 대상체에의 동시 투여를 위해 단일 투여 형태로 조합된다. 특정 실시양태에서, 이러한 단일 투여 형태는 치료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 비경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 투여 형태는 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 투여 형태는 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 투여 형태는 경구 투여를 위한 고체 투여 형태일 수 있다.

[0172] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1종 이상의 추가의 치료제와 대상체에의 동시 투여를 위해 단일 투여 형태로 조합된다. 특정 실시양태에서, 이러한 단일 투여 형태는 치료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 비경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 투여 형태는 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 투여 형태는 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단일 투여 형태는 경구 투여를 위한 고체 투여 형태일 수 있다.

[0173] 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여, 치료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 비경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다.

[0174] 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여, 치료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 비경구로 투여될 수 있

다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다.

[0175] 특정 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정제로서 제제화되며, 이는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물, 예컨대 HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0176] 특정 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 정제로서 제제화되며, 이는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물, 예컨대 HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0177] 특정 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 용액제제로서 제제화되며, 이는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물, 예컨대 HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0178] 특정 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 현탁액으로서 제제화되며, 이는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 HIV를 치료하는 데 유용한 1종 이상의 다른 화합물, 예컨대 HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, 약동학적 인핸서, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0179] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.

[0180] HIV 조합 요법

[0181] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 HIV를 치료하기 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법, HIV 백신, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-HIV 작용제일 수 있다.

[0182] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 (융합) 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, 캡시드 억제제, 면역-기반 요법, PI3K 억제제, HIV 항체, 및 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로

부터 선택된다.

[0183] HIV 조합 약물

[0184] 조합 약물의 예는 아트리플라(ATRIPLA)® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 콤플레라(COMPLERA)® (에비프레라(EVIPLERA)®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드(STRIBILD)® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다(TRUVADA)® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); 데스코비(DESCOVY)® (테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); 오데프세이(ODEFSEY)® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); 젠보야(GENVOYA)® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 다루나비르, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 코비시스타트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 및 라미부딘; 테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 릴피비린; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르; 콤비비르(COMBIVIR)® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤(EPZICOM)® (리벡사(LIVEXA)®; 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 칼레트라(KALETRA)® (알루비아(ALUVIA)®; 로피나비르 및 리토나비르); 트리우메크(TRIUMEQ)® (돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 트리지비르(TRIZIVIR)® (아바카비르 술페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르 술페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 술페이트 및 리토나비르; 다루나비르 및 코비시스타트; 돌루테그라비르 및 릴피비린; 돌루테그라비르 및 릴피비린 히드로클로라이드; 카보테그라비르 및 릴피비린; 카보테그라비르 및 릴피비린 히드로클로라이드; 돌루테그라비르, 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 랄테그라비르 및 라미부딘; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실; 돌루테그라비르 + 라미부딘; 라미부딘 + 아바카비르 + 지도부딘; 라미부딘 + 아바카비르; 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀; 로피나비르 + 리토나비르; 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘; 로피나비르 + 리토나비르 + 지도부딘 + 라미부딘; 테노포비르 + 라미부딘; 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 히드로클로라이드; 로피나비르, 리토나비르, 지도부딘 및 라미부딘; Vacc-4x 및 로미뎁신; 및 APH-0812를 포함한다.

[0185] 다른 HIV 약물

[0186] HIV를 치료하기 위한 다른 약물의 예는 아세만난, 알리스포리비르, 반렉, 디페리프론, 감이뮨, 메텐케팔린, 날트렉손, 프롤라스틴, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1바이럴, SB-728-T, 1,5-디카페오일퀸산, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig 유전자 요법, MazF 유전자 요법, 블록에이드, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, 이뮤글로 및 VIR-576을 포함한다.

[0187] HIV 프로테아제 억제제

[0188] HIV 프로테아제 억제제의 예는 암프레나비르, 아타자나비르, 브레카나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르 칼슘, 인디나비르, 인디나비르 술페이트, 로피나비르, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 리토나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 티프라나비르, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 및 TMC-310911을 포함한다.

[0189] HIV 리버스 트랜스크립타제 억제제

[0190] 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제의 예는 다피비린, 델라비르딘, 델라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, AIC-292, KM-023 및 VM-1500을 포함한다. 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제의 추가의 예는 미국 특허 공개 번호 US2016/0250215에 개시된다.

[0191] 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제의 예는 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 비덱스(VIDEX)® 및 비덱스 EC® (디다노신, ddI), 아바카비르, 아바카비

르 술페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비르, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, GS-9131, GS-9148 및 KP-1461을 포함한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제의 예는 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 비덱스® 및 비덱스 EC® (디다노신, ddI), 아바카비르, 아바카비르 술페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비르, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, GS-9131, GS-9148, KP-1461 및 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신 (EFdA)을 포함한다.

[0193] HIV 인테그라제 억제제

[0194] HIV 인테그라제 억제제의 예는 엘비테그라비르, 쿠르쿠민, 쿠르쿠민의 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산의 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산의 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 랄테그라비르, 돌루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, 디케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레드진, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤디술폰산, T-169 및 카보테그라비르를 포함한다.

[0195] HIV 비-촉매 부위, 또는 알로스테릭, 인테그라제 억제제 (NCINI)의 예는 CX-05045, CX-05168 및 CX-14442를 포함한다.

[0196] HIV 진입 억제제

[0197] HIV 진입 (융합) 억제제의 예는 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, gp120 억제제 및 CXCR4 억제제를 포함한다.

[0198] CCR5 억제제의 예는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 세니크리비록, PRO-140, 아답타비르 (RAP-101), 니페비록 (TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680 및 vMIP (하이미푸)를 포함한다.

[0199] gp41 억제제의 예는 알부비르티드, 엔푸비르티드, BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오베터, 엔푸비르티드 바이오시밀러, HIV-1 융합 억제제 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 삼량체 및 시푸비르티드를 포함한다.

[0200] CD4 부착 억제제의 예는 이발리주맙 및 CADA 유사체를 포함한다.

[0201] gp120 억제제의 예는 Radha-108 (레셉톨) 3B3-PE38, 반렉, 벤토나이트-기반 나노의약, 포스템사비르 트로메타민, IQP-0831 및 BMS-663068을 포함한다.

[0202] CXCR4 억제제의 예는 플레릭사포르, ALT-1188, N15 펩티드 및 vMIP (하이미푸)를 포함한다.

[0203] HIV 성숙 억제제

[0204] HIV 성숙 억제제의 예는 BMS-955176 및 GSK-2838232를 포함한다.

[0205] 잠복기 역전제

[0206] 잠복기 역전제의 예는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 프로테아솜 억제제 예컨대 벨케이드, 단백질 키나제 C (PKC) 활성화제, BET-브로모도메인 4 (BRD4) 억제제, 이오노마이신, PMA, SAHA (수베라닐로히드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드 및 히드록삼산), IL-15, JQ1, 디술프람, 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 억제제 예컨대 라르가졸 유사체, 및 GSK-343을 포함한다.

[0207] HDAC 억제제의 예는 로미뎁신, 보리노스타트 및 파노비노스타트를 포함한다.

[0208] PKC 활성화제의 예는 인돌락탐, 프로스트라틴, 인게놀 B 및 DAG-락톤을 포함한다.

[0209] 캡시드 억제제

[0210] 캡시드 억제제의 예는 캡시드 중합 억제제 또는 캡시드 교란 화합물, HIV 뉴클레오캡시드 p7 (NCp7) 억제제 예컨대 아조디카본아미드, HIV p24 캡시드 단백질 억제제, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 및 AVI-CAN1-15 시리즈를 포함한다.

[0211] 면역-기반 요법

[0212] 면역-기반 요법의 예는 톨-유사 수용체 조정제 예컨대 tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 및 tlr13; 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (Pd-1) 조정제; 프로그램화된 사멸-리간드 1 (Pd-L1) 조정제; IL-15 효능제; 데르마비르; 인터류킨-7; 플라퀘닐 (히드록시클로로퀸); 프로류킨 (알데스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; PEG화 인터페론 알파; 인터페론 감마; 히드록시우레아; 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF); 리바비린; 린타톨리모드, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI); 게폰; 린타톨리모드; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, 놈페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터류킨-15, RPI-MN, GS-9620 및 IR-103을 포함한다.

[0213] 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제

[0214] PI3K 억제제의 예는 이델라리십, 알펠리십, 부파를리십, CAI 오로테이트, 코판리십, 두벨리십, 게다톨리십, 네라티닙, 파눌리십, 페리포신, 픽틸리십, 필라랄리십, 푸퀴티닙 메실레이트, 리고세르팁, 리고세르팁 소듐, 소놀리십, 타셀리십, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 및 ZSTK-474를 포함한다.

[0215] HIV 항체, 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질

[0216] HIV 항체, 이중특이적 항체, 및 "항체-유사" 치료 단백질의 예는 DART®, 듀오바디스®, 바이츠®, XmAb®, 탠드Ab®, Fab 유도체, bnAB (HIV-1 항체를 광범위하게 중화시킴), BMS-936559, TMB-360, 및 HIV gp120 또는 gp41을 표적화하는 것들, HIV를 표적화하는 항체-동원 분자, 항-CD63 모노클로날 항체, 항-GB 바이러스 C 항체, 항-GP120/CD4, CCR5 이중특이적 항체, 항-nef 단일 도메인 항체, 항-Rev 항체, 낙타류 유래 항-CD18 항체, 낙타류-유래 항-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 표적화된 항체, gp41-기반 HIV 치료 항체, 인간 재조합 mAb (PGT-121), 이발리주맙, 이뮤글로, MB-66을 포함한다

[0217] 이러한 방식으로 HIV를 표적화하는 것들의 예는 바비툭시맙, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (이필리무맙), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 및 VRC07을 포함한다.

[0218] 약동학적 인핸서

[0219] 약동학적 인핸서의 예는 코비시스타트 및 리토나비르를 포함한다.

[0220] 추가의 치료제

[0221] 추가의 치료제의 예는 WO 2004/096286 (길리아드 사이언시스(Gilead Sciences)), WO 2006/015261 (길리아드 사이언시스), WO 2006/110157 (길리아드 사이언시스), WO 2012/003497 (길리아드 사이언시스), WO 2012/003498 (길리아드 사이언시스), WO 2012/145728 (길리아드 사이언시스), WO 2013/006738 (길리아드 사이언시스), WO 2013/159064 (길리아드 사이언시스), WO 2014/100323 (길리아드 사이언시스), US 2013/0165489 (펜실베니아 대학교), US 2014/0221378 (재팬 토바코(Japan Tobacco)), US 2014/0221380 (재팬 토바코), WO 2009/062285 (베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim)), WO 2010/130034 (베링거 잉겔하임), WO 2013/006792 (파마 리소시스(Pharma Resources)), US 20140221356 (길리아드 사이언시스), US 20100143301 (길리아드 사이언시스) 및 WO 2013/091096 (베링거 잉겔하임)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0222] HIV 백신

[0223] HIV 백신의 예는 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 벡터 백신, DNA 백신, CD4-유래 펩티드 백신, 백신 조합, rgp120 (에이즈박스(AIDSVAX)), 알백(ALVAC) HIV (vCP1521)/에이즈박스 B/E (gp120) (RV144), 단량체 gp120 HIV-1 하위유형 C 백신, 레뮨(Remune), ITV-1, 콘트레 비르(Contre Vir), Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5 (rAd5), 펜박스(Pennvax)-G, 펜박스-GP, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 보조

백신, 타트이뮨(TatImmune), GTU-멀티HIV (FIT-06), gp140[델타]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env 클레이드 C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, 프리박스타트(PreVaxTat), AE-H, MYM-V101, 콤비HIVvac, 애드박스(ADVAX), MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신 예컨대 슈도비리온 백신, 콤비VICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 접합체 폴리펩티드 백신, 수지상-세포 백신, gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신 (PIKA 보조제), I i-주요/MHC 부류 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, 펜박스-GP, pp71-결핍 HCMV 벡터 HIV gag 백신, 재조합 펩티드 백신 (HIV 감염), NCI, rgp160 HIV 백신, RNActive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, 치료 HIV 백신, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미뎁신, 변이체 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신을 포함한다.

[0224] HIV 조합 요법

[0225] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아트리플라® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 콤플레라® (에비프레라®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF +FTC); 데스코비® (테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); 오데프세이® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); 젠보야® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 아데포비르; 아데포비르 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라페나미드; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 트리우메크® (돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; 랄테그라비르; 랄테그라비르 및 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; 알루비아® (칼레트라®; 로피나비르 및 리토나비르); 콤비비르® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤® (리벡사®; 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 트리지비르® (아바카비르 술페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 히드로클로라이드; 아타자나비르 술페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 및 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 술페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 술페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포삼프레나비르; 포삼프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 술페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108 (레셉톨); 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 아바카비르; 및 아바카비르 술페이트로부터 선택되는 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과의 추가의 치료제와 조합된다.

[0226] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아트리플라® (에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 콤플레라® (에비프레라®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드® (엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다® (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF +FTC); 데스코비® (테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); 오데프세이® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); 젠보야® (테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 아데포비르; 아데포비르 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라페나미드; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 트리우메크® (돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; 랄테그라비르; 랄테그라비르 및 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; 알루비아® (칼레트라®; 로피나비르 및 리토나비르); 콤비비르® (지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤® (리벡사®; 아바카비르 술페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 트리지비르® (아바카비르 술페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 히드로클로라이드; 아타자나비르 술페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 및 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 술페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 술페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프롤라스틴; 포삼프레나

비르; 포삼프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 술페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108 (레셉톨); 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 아바카비르; 아바카비르 술페이트; 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신 (EFdA); 및 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과의 추가의 치료제와 조합된다.

[0227] 상기 열거된 추가의 치료제가 상기 열거된 부류 중 하나 초과에 포함될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 것이다. 특정한 부류는 그들 부류에 열거된 이들 화합물의 기능성을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0228] 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 1 또는 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다. 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 적어도 1종의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 인테그라제 억제제 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 1 또는 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다. 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제 및 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 및 HIV 프로테아제 억제 화합물과 조합된다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 적어도 1종의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 인테그라제 억제제 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 리버스 트랜스크립타제의 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제와 조합된다.

[0230] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 빅테그라비르 (또는 그의 제약상 허용되는 염) 또는 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신 (EFdA)과 조합된다.

[0232] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 HIV 인테그라제 억제제와 조합된다.

[0233] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트와 조합된다.

[0234] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 빅테그라비르 (또는 그의 제약상 허용되는 염) 또는 4'-에티닐-2-플루오로-2'-데옥시아데노신 (EFdA)과 조합된다.

[0235] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 추가의 치료제와 조합된다.

[0236] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바카비르 술페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 추가의 치료제와 조합된다.

[0237] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 및 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기 개시된 바와 같은 제1 및 제2 추가의 치료제는 동시에 투여된다. 임의로, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기 개시된 바와 같은 제1 및 제2 추가의 치료제는 대상체에의 동시 투여를 위해 단일 투여 형태로 조합된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기 개시된 바와 같은 제1 및 제2 추가의 치료제는 순차적으로 투여된다.

[0238] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 및 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기 개시된 바와 같은 제1 및 제2 추가의 치료제는 동시에 투여된다. 임의로, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기 개시된 바와 같은 제1 및 제2 추가의 치료제는 대상체에의 동시 투여를 위해 단일 투여 형태로 조합된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 상기 개시된 바와 같은 제1 및 제2 추가의 치료제는 순차적으로 투여된다.

[0239] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된다.

[0240] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 임의의 화합물)은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합될 수 있다.

[0241] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 임의의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합될 수 있다.

[0242] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0243] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0244] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 또는 250-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0245] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레

이트 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 또는 250-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 및 200 mg 엠트리시타빈과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0246] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 20-80 mg의 빅테그라비르 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 투여량의 각각의 조합이 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것과 동일하게 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0247] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.

[0248] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.

[0249] 제약 조성물

[0250] 본원에 개시된 제약 조성물은 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다.

[0251] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 본원에 개시된 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다.

[0252] 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 통상의 실시에 따라 선택될 수 있는 통상적인 담체 (예를 들어, 불활성 성분 또는 부형제 물질)와 함께 제조될 수 있다. 정제는 활택제, 충전제, 결합제 등을 포함한 부형제를 함유할 수 있다. 수성 조성물은 멸균 형태로 제조될 수 있고, 경구 투여 이외로의 전달이 의도되는 경우에 일반적으로 등장성일 수 있다. 모든 조성물은 부형제 예컨대 문헌 [Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, American Pharmacists Association, 1986]에 제시된 것들을 임의로 함유할 수 있다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 항산화제, 킬레이트화제 예컨대 EDTA, 탄수화물 예컨대 덱스트린, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함할 수 있다.

[0253] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 통상의 실시에 따라 선택될 수 있는 통상적인 담체 (예를 들어, 불활성 성분 또는 부형제 물질)와 함께 제조될 수 있다. 정제는 활택제, 충전제, 결합제 등을 포함한 부형제를 함유할 수 있다. 수성 조성물은 멸균 형태로 제조될 수 있고, 경구 투여 이외로의 전달이 의도되는 경우에 일반적으로 등장성일 수 있다. 모든 조성물은 부형제 예컨대 문헌 [Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, American Pharmacists Association, 1986]에 제시된 것들을 임의로 함유할 수 있다. 예를 들어, 부형제는 아스코르브산 및 다른 항산화제, 킬레이트화제 예컨대 EDTA, 탄수화물 예컨대 덱스트린, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함할 수 있다.

[0254] 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 활성 성분을 제약 조성물로서 제공하는 것이 바람직할 수 있

다. 수의학적 및 인간 용도 둘 다를 위한 조성물은 적어도 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 1종 이상의 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 부형제 및 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제를 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 부형제 및 1종의 다른 치료 성분을 포함한다. 담체(들)는 조성물의 다른 성분과 상용성이고 그의 수용자에게 생리학상 무해하다는 의미에서 "허용되는" 것이다.

[0255] 일부 실시양태에서, 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능할지라도, 활성 성분을 제약 조성물로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 수의학적 및 인간 용도 둘 다를 위한 조성물은 적어도 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물을 1종 이상의 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 부형제 및 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 부형제 및 1종의 다른 치료 성분을 포함한다. 담체(들)는 조성물의 다른 성분과 상용성이고 그의 수용자에게 생리학상 무해하다는 의미에서 "허용되는" 것이다.

[0256] 조성물은 다양한 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 제약 기술분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약 염)을 1종 이상의 불활성 성분 (예를 들어, 담체, 제약 부형제 등)과 회합시키는 단계를 포함한다. 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우에 생성물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006]에서 발견된다.

[0257] 일부 실시양태에서, 조성물은 다양한 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 제약 기술분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염)을 1종 이상의 불활성 성분 (예를 들어, 담체, 제약 부형제 등)과 회합시키는 단계를 포함한다. 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우에 생성물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006]에서 발견된다.

[0258] 경구 투여에 적합한 본원에 기재된 조성물은, 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카쉐 또는 정제를 포함하나 이에 제한되지 않는 이산 단위 (단위 투여 형태)로 제공될 수 있다.

[0259] 예를 들어 경구 사용을 위해 사용되는 경우에, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조에 대한 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함한 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이들 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 소듐, 포비돈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 메이즈 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 비코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시킴으로써 보다 긴 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공하도록 마이크로캡슐화를 포함한 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0260] 일부 실시양태에서, 핫 멜트 압출 또는 분무-건조 분산 (SDD) 기술로부터 제조될 수 있는 경구 투여 형태 (예를 들어, 정제)가 본원에 개시된다.

[0261] 일부 실시양태에서, 활성 성분을 경질 또는 연질 캡슐의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합

하여 함유하는 분말, 비드 또는 과립으로 채워진 경질 캡슐이 본원에 개시된다. 이들 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 소듐, 포비돈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 메이즈 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다.

[0262] 일부 실시양태에서, 활성 성분을 경질 또는 연질 캡슐의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 액체 또는 반고체 혼합물로 채워진 경질 또는 연질 캡슐이 본원에 개시된다. 이들 부형제는 예를 들어 가용화 오일 예컨대 메이즈 오일, 참깨 오일 또는 옥수수 오일; 중쇄 트리글리세리드 및 관련 에스테르, 예컨대, 유도체화된 팜핵 오일 또는 코코넛 오일; 자기-유화 지질계 (SEDDS 또는 SMEDDS), 예컨대 카프릴산 트리글리세리드 또는 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트; 점도 개질제, 예컨대, 세틸 알콜, 스테릴 알콜, 글리세롤 스테아레이트; 및 가용화제 및 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 에탄올, 폴리에톡실화 피마자 오일, 폴록사머 또는 폴리소르베이트일 수 있다.

[0263] 본 개시내용의 제약 조성물은 멸균 주사가능한 제제, 예컨대 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액 형태일 수 있다. 이 현탁액은 본원에 언급된 그러한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술분야에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중의 용액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0264] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 재구성된 동결건조된 분말로부터 제조된 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

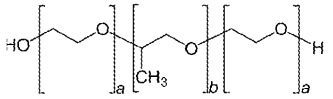
[0265] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 특정 실시양태에서 현탁액은 마이크로현탁액이다. 특정 실시양태에서 현탁액은 나노현탁액이다.

[0266] 일부 실시양태에서, 비경구 투여 (예를 들어, 근육내 (IM) 및 피하 (SC) 투여)에 적합한 제제는 1종 이상의 부형제를 포함할 것이다. 부형제는 제제의 다른 성분과 상용성이고 그의 수용자에게 생리학상 무해하여야 한다. 적합한 부형제의 예는 비경구 제제 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009]에서 찾아볼 수 있다.

[0267] 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제) 중의 가용화 부형제의 예는 폴리소르베이트 (예컨대 폴리소르베이트 20 또는 80) 및 폴록사머 (예컨대 폴록사머 338, 188 또는 207)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염, 및 폴록사머, 특히 폴록사머 338을 포함하는 비경구 투여 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 투여 중의 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 388)의 양은 약 5% 미만, 예컨대 약 3%, 약 2%, 약 1% 또는 약 0.5% 미만이다.

[0268] 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제) 중의 가용화 부형제의 예는 폴리소르베이트 (예컨대 폴리소르베이트 20 또는 80), 폴록사머 (예컨대 폴록사머 338, 188 또는 207)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염, 및 폴록사머를 포함하는 비경구 투여 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)가 본원에 개시된다.

[0269] 특정 실시양태에서, 부형제는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 디메틸 술폭시드, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 테트라글리콜/글리코푸롤을 포함한다.

[0270] 일반적으로, 폴록사머는 2개의 친수성 폴리프로필렌 옥시드에 인접한 폴리옥시프로필렌의 중심 소수성 쇄를, 특정 경우에 4:2:4 중량 비로 갖는 선형 공중합체의 합성 비-이온성 삼블록이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염, 및 1개의 폴리옥시프로필렌 절편 및 2개의 친수성 폴리프로필렌 옥시드 절편으로 구성된 블록 공중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 2개의 친수성 폴리프로필렌 옥시드 절편에 대한 폴리옥시프로필렌 절편의 비는 4:2:4 (친수성 폴리프로필렌 옥시드: 폴리옥시프로필린: 친수성 폴리프로필렌 옥시드)이다. 폴록사머는 일반적으로 하기 구조를 갖는 것으로 이해되며: , 여기서 a 및 b는 정수이다 (예를 들어 a는 2-130이고 b는 15-67임). 폴록사머 188은 예를 들어 분자량이 약 7680 내지 약 9510 달톤의 범위인 것으로 이해된다 (여기서 a는 약 80이고 b는 약 27임). International Journal of PharmTech Research, Vol.1, No.2, pp 299-303, April-June 2009. 일부 경우에, 폴록사머 188은 약 8400 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 유사하게, 폴록사머 338은 약 12700 내지 약 17400 Da의 범위의 분자량을 갖는다 (여기서 a는 약 141이고 b는 약 44임).

[0271] 비경구 제제 (예를 들어 SC 또는 IM 제제) 중의 부형제의 예는 또한 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일반적으로, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 화학식 H-(O-CH_2-CH_2)$_n$-OH를 갖는 폴리에테르이다. 특정 실시양태에서 PEG는 알킬 기에 의해 "캡핑"될 수 있다. 이들 실시양태에서, 캡핑된 PEG는 화학식 알킬-(O-CH_2-CH_2)$_n$-O-알킬 (예를 들어 CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_n$-OCH_3)을 갖는다. 본 개시내용의 제약 조성물은 대략 100 내지 대략 1000의 평균 분자량을 갖는 PEG를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 내의 PEG의 평균 분자량은 대략 100 내지 대략 800이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 내의 PEG의 평균 분자량은 대략 200 내지 대략 600이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 내의 PEG의 평균 분자량은 대략 400이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 내의 PEG의 평균 분자량은 대략 300이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 내의 PEG의 평균 분자량은 대략 200이다. 제약 조성물의 일부 실시양태에서, 상이한 분자량 PEG는 목적하는 특성 또는 특성들 (예를 들어 점성)을 얻기 위해 조합될 수 있다. PEG의 구체적 예는 PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. PEG 100은 예를 들어 약 100의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 지칭한다.

[0272] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)는 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염, 및 염수를 포함하는 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 염수, 및 폴록사머 (예컨대 폴록사머 338, 188 또는 207)를 포함하는 수성 현탁액이다.

[0273] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)는 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염, 및 염수를 포함하는 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 염수, 및 현탁화제를 포함하는 수성 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비경구 제제 (예를 들어, SC 또는 IM 제제)는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 염수, 및 폴록사머 (예컨대 폴록사머 338, 188 또는 207)를 포함하는 수성 현탁액이다.

[0274] 일부 실시양태에서, 폴록사머 및 염수 중의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염을 포함하는 현탁액이 제공된다. 일부 실시양태에서, 염수 중 폴록사머의 농도는 약 0.1 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 염수 중 폴록사머의 농도는 약 0.1 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 염수 중 폴록사머의 농도는 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 약 10%이다. 특정 실시양태에서, 염수 중 폴록사머의 농도는 약 2%이다. 특정 실시양태에서, 폴록사머는 폴록사머 188이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물의 나트륨 염이다.

[0275] 일부 실시양태에서, 폴록사머 및 만니톨 중의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염을 포함하는 현탁액이 제공된다. 일부 실시양태에서, 만니톨 중 폴록사머의 농도는 약 0.1 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 만니톨 중 폴록사머의 농도는 약 0.1 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 만니톨

중 폴록사머의 농도는 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 약 10%이다. 특정 실시양태에서, 만니톨 중 폴록사머의 농도는 약 2%이다. 특정 실시양태에서, 폴록사머는 폴록사머 188이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물의 나트륨 염이다.

[0276] 특정 실시양태에서, 조성물은 고체 주사가능한 투여 형태, 예컨대 고체 데포 형태를 포함한 고체 투여 형태로서 개시된다.

[0277] 특정 실시양태에서, 활성 성분 (예를 들어 화학식 Ib의 화합물)은 유리 산으로서 존재한다. 특정 실시양태에서, 활성 성분 (예를 들어 화학식 Ib의 화합물)은 나트륨 염으로서 존재한다.

[0278] 특정 실시양태에서 본원에 개시된 제약 조성물은 비경구 제제이다. 특정 실시양태에서, 제제는 그를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여된다. 특정 실시양태에서, 제제는 그를 필요로 하는 대상체에게 근육내로 투여된다.

[0279] 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 N-메틸-2-피롤리돈을 포함한다. 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 N-메틸-2-피롤리돈으로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 디메틸 술폭시드를 포함한다.

[0280] 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약 염 및 물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약 염 및 물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 알콜을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 알콜은 에탄올이다. 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 g/mol의 평균 분자량을 갖는다 (폴리에틸렌 글리콜 200). 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 무기 염기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 무기 염기는 수산화나트륨이다. 특정 실시양태에서, 무기 염기는 소듐 에톡시드이다. 특정 실시양태에서 제제는 약 0.1 몰 당량 내지 약 1.5 몰 당량의 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제제는 약 0.5 몰 당량 내지 약 1.5 몰 당량의 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다. 특정 실시양태에서 제제는 약 1.0 몰 당량 내지 약 1.2 몰 당량의 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다. 특정 실시양태에서 제제는 약 1.2 몰 당량 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다.

[0281] 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약 염, 물, 에탄올, 및 폴리에틸렌 글리콜 200으로 본질적으로 이루어진다.

[0282] 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약 염, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200 (200 g/mol의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜), 및 NaOH로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 화학식 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약 염, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200, 및 NaOEt로 본질적으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 제제는 약 0.1 몰 당량 내지 약 1.5 몰 당량의 NaOH 또는 NaOEt를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제제는 약 0.5 몰 당량 내지 약 1.5 몰 당량의 NaOH 또는 NaOEt를 포함한다. 특정 실시양태에서 제제는 약 1.0 몰 당량 내지 약 1.2 몰 당량의 NaOH 또는 NaOEt를 포함한다. 특정 실시양태에서 제제는 약 1.2 몰 당량의 NaOH 또는 NaOEt를 포함한다.

[0283] 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 에탄올, 물, 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 용액 제제이다. 특정 실시양태에서, 비경구 제제는 에탄올, 물, 및 PEG 200의 혼합물을 포함하는 용액 제제이다. 특정 실시양태에서, 용액 제제는 약 5%-20% 에탄올, 약 5% 내지 20% 물, 및 약 60% 내지 90% PEG 200을 포함한다. 특정 실시양태에서, 용액 제제는 약 10%-15% 에탄올, 약 10% 내지 15% 물, 및 약 70% 내지 80% PEG 200을 포함한다. 특정 실시양태에서, 용액 제제는 약 10% 에탄올, 약 12% 물, 및 약 78% PEG 200을 포함한다. 특정 실시양태에서, 용액 제제는 무기 염기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 용액 제제는 수산화나트륨 또는 소듐 에톡시드를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 용액 제제는 수산화나트륨을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서 제제는 약 0.1 몰 당량 내지 약 1.5 몰 당량의 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제제는 약 0.5 몰 당량 내지 약 1.5 몰 당량의 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다. 특정 실시양태에서 제제는 약 1.0 몰 당량 내지 약 1.2 몰 당량의 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다. 특정 실시양태에서 제제는 약 1.2 몰 당량 무기 염기 (예를 들어 NaOH 또는 NaOEt)를 포함한다.

[0284] 일부 실시양태에서, 약 10% 에탄올, 약 12% 물, 및 약 77% PEG 중 약 0.1 내지 약 1.5 당량의 NaOH와 함께 200 mg/mL의 화학식 Ib를 함유하는 용액 제제가 제공된다.

[0285] 특정 실시양태에서, 적어도 1종의 부형제를 포함하는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물의 경구 제제가 제공된다. 부형제는 에탄올, 중쇄 트리글리세리드 (예를 들어 미글리올 810, 미글리올 821, 미글리올 840 등), 비타민 E TPGS, 글리세린, 및/또는 제약상 허용되는 오일 (예를 들어 참깨 오일, 피마자 오일, 홍화 오일, 식물성 오일, 대두 오일 등)을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 경구 제제는 1종 이상의 적합한 부형제의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 부형제는 합쳐서 전체 경구 제제의 >65 중량%, 전체 경구 제제의 >70 중량%, 전체 경구 제제의 >80 중량%, 전체 경구 제제의 >90 중량%, 또는 전체 경구 제제의 >95 중량%로 존재할 수 있다.

[0286] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물의 경구 제제가 제공된다. 특정 실시양태에서 경구 제제는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물, 약 5% 내지 약 20% 에탄올, 약 10% 내지 약 30% 비타민 E TPGS, 및 약 50% 내지 약 85% 미글리올 812를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경구 제제는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물, 약 8% 내지 약 15% 에탄올, 약 15% 내지 약 25% 비타민 E TPGS, 및 약 60% 내지 약 77% 미글리올 812를 포함한다. 특정 실시양태에서 경구 제제는 약 10% 에탄올, 약 20% 비타민 E TPGS, 및 약 70% 미글리올 812 중의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 경구 제제는 경질 젤라틴 캡슐로 제조된다.

[0287] 불활성 성분과 조합되어 투여 형태를 제조할 수 있는 활성 성분의 양은 의도된 치료 대상체 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간에의 경구 투여를 위한 투여 형태는 적절하고 편리한 양의 담체 물질 (예를 들어, 불활성 성분 또는 부형제 물질)과 함께 제제화되는 대략 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 담체 물질은 전체 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 달라진다.

[0288] 특히 상기 언급된 성분에 더하여, 이들 실시양태의 조성물은 해당 조성물의 유형에 관해 관련 기술분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여를 위해 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0289] 특정 실시양태에서, 한 변경에서 본원에 개시된 활성 성분 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)을 포함하는 조성물은 활성 성분이 대사되는 속도에 영향을 미치는 작용제를 함유하지 않는다. 따라서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 포함하는 조성물은 특정 실시양태에서 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물과 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 다른 활성 성분의 대사에 영향을 미칠 (예를 들어, 그를 늦추거나, 방해하거나 또는 지체시킬) 작용제를 포함하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 본원에 상술된 방법, 키트, 제조 물품 등 중 임의의 것은 특정 실시양태에서 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 화학식 (Ia) 또는 (Ib) 중 어느 하나의 화합물과 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 다른 활성 성분의 대사에 영향을 미칠 (예를 들어, 그를 늦추거나, 방해하거나 또는 지체시킬) 작용제를 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0290] 일부 실시양태에서, 한 변경에서 본원에 개시된 활성 성분 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)을 포함하는 조성물은 활성 성분이 대사되는 속도에 영향을 미치는 작용제를 함유하지 않는다. 따라서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물을 포함하는 조성물은 특정 실시양태에서 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물과 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 다른 활성 성분의 대사에 영향을 미칠 (예를 들어, 그를 늦추거나, 방해하거나 또는 지체시킬) 작용제를 포함하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 본원에 상술된 방법, 키트, 제조 물품 등 중 임의의 것은 특정 실시양태에서 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb) 중 어느 하나의 화합물과 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 임의의 다른 활성 성분의 대사에 영향을 미칠 (예를 들어, 그를 늦추거나, 방해하거나 또는 지체시킬) 작용제를 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0291] 사용 방법

[0292] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다.

[0293] 일부 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다.

[0294] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스의 복제를 억제하거나, AIDS를 치료하거나, 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 방법이 개시된다.

[0295] 일부 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 바이러스의 복제를 억제하거나, AIDS를 치료하거나, 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 방법이 개시된다.

[0296] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 예방하는 방법이 개시된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는, 예컨대 HIV 바이러스에 걸리는 것과 연관된 것으로 알려져 있는 1종 이상의 위험 인자를 갖는 대상체이다.

[0297] 일부 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 예방하는 방법이 개시된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HIV 바이러스에 걸릴 위험이 있는, 예컨대 HIV 바이러스에 걸리는 것과 연관된 것으로 알려져 있는 1종 이상의 위험 인자를 갖는 대상체이다.

[0298] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 개시된다.

[0299] 일부 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 개시된다.

[0300] 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 개시된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 퓨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 개시된다.

[0301] 일부 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트

랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 개시된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염을 치료하는 방법이 개시된다.

[0302] 특정 실시양태에서, HIV 감염의 의료 요법 (예를 들어, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV-1 또는 HIV 바이러스 (예를 들어, HIV-1)의 복제 또는 AIDS 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 것)에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.

[0303] 일부 실시양태에서, HIV 감염의 의료 요법 (예를 들어, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV-1 또는 HIV 바이러스 (예를 들어, HIV-1)의 복제 또는 AIDS 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 것)에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.

[0304] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 발병을 지연시키기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다. 한 실시양태는 HIV 감염 또는 AIDS의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한, 또는 AIDS의 치유적 치료 또는 그의 발병을 지연시키는 것에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0305] 일부 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 발병을 지연시키기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다. 한 실시양태는 HIV 감염 또는 AIDS의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한, 또는 AIDS의 치유적 치료 또는 그의 발병을 지연시키는 것에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0306] 특정 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에서의 HIV 감염에 대한 의약의 제조를 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 개시된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib) 중 임의의 것의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.

[0307] 일부 실시양태에서, 대상체 (예를 들어, 인간)에서의 HIV 감염에 대한 의약의 제조를 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 개시된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb) 중 임의의 것의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 개시된다.

[0308] 특정 실시양태에서, 사용 방법에서, 투여는 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 사용 방법에서, 투여는 AIDS로 발달될 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 것이다.

[0309] 요법에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다. 한 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0310] 일부 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체 (예를 들어, 인간)에서 HIV 감염 또는 HIV 바이러스의 복제 또는 AIDS를 치료하거나 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0311] 또한 HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염된 인간이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염되었으나 AIDS로 발달되지는 않은 인간이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 AIDS로 발달될 위험이 있는 대상체이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염되었고 AIDS로 발달된 인간이다.

[0312] 일부 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염된 인간이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염되었으나 AIDS로 발달되지는 않은 인간이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 AIDS로 발달될 위험이 있는 대상체이다. 특정 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 HIV로 감염되었고 AIDS로 발달된 인간이다.

[0313] 한 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0314] 일부 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4종; 또는 1 또는 2종; 또는 1 내지 3종; 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 HIV를 위한 조합 약물, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, HIV 프로테아제 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비-촉매 부위 (또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적화하는 화합물, 면역-기반 요법, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 조정제, 단백질 디술피드 이소머라제 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, HIV vif 유전자 조정제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조정제, Hck 티로신 키나제 조정제, 혼합 계열 키나제-3 (MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조정제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조정제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로시클린 조정제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 그래빙 비인테그린 1 억제제, HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조정제, 유비퀴틴 리가제 억제제, 데옥시시티딘 키나제 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제, 전구단백질 컨버타제 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 억제제, 리버스 트랜스크립타제 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법 및 HIV 백신, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 상기 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 억제 화합물, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 비-뉴클레오티드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 리버스 트랜스크립타제의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 인핸서, 및 HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0315] 한 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정한 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 및 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0316] 일부 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 특정한 실시양태에서, HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 및 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈인 제2 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0317] 특정한 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 노출전 예방 (PrEP) 또는 노출후 예방 (PEP)을 위해, 개체가 바이러스에 노출된 경우 HIV 감염이 장악하는 것을 방지하고/거나 바이러스가 영구 감염을 확립하는 것을 막고/거나 질환 증상의 출현을 방지하고/거나 바이러스가 혈액에서 검출가능한 수준에 도달하는 것을 방지하는 데 사용하기 위해 제공된다. 따라서, 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 예를 들어, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 치료 유효량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용

되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 노출전 예방 (PrEP) 또는 노출후 예방 (PEP)을 위해, 개체가 바이러스에 노출된 경우 HIV 감염이 장악하는 것을 방지하고/거나 바이러스가 영구 감염을 확립하는 것을 막고/거나 질환 증상의 출현을 방지하고/거나 바이러스가 혈액에서 검출가능한 수준에 도달하는 것을 방지하는 데 사용하기 위해 제공된다. 따라서, 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 예를 들어, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 치료 유효량의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 투여를 포함한다.

[0319] 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 보다 안전한 성 행위와 조합된 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 HIV를 획득할 위험이 있는 개체에 대한 투여를 포함한다. HIV를 획득할 높은 위험이 있는 개체의 예는 비제한적으로, HIV의 성적 전염의 위험이 있는 개체를 포함한다.

[0320] 일부 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 보다 안전한 성 행위와 조합된 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, HIV (예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2)를 획득할 위험을 감소시키는 방법은 HIV를 획득할 위험이 있는 개체에 대한 투여를 포함한다. HIV를 획득할 높은 위험이 있는 개체의 예는 비제한적으로, HIV의 성적 전염의 위험이 있는 개체를 포함한다.

[0321] 특정 실시양태에서, HIV를 획득할 위험은 적어도 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 감소한다. 특정 실시양태에서, HIV를 획득할 위험은 적어도 약 75% 감소한다. 특정 실시양태에서, HIV를 획득할 위험은 약 80%, 85% 또는 90% 감소한다.

[0322] 또 다른 실시양태에서, HIV 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 인간에서 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 개시된다.

[0323] 일부 실시양태에서, HIV 감염을 갖거나 가질 위험이 있는 인간에서 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 개시된다.

[0324] 또한 AIDS의 치유적 치료 또는 그의 발병을 지연시키는 것에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다.

[0325] 일부 실시양태에서, AIDS의 치유적 치료 또는 그의 발병을 지연시키는 것에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다.

[0326] 또한 HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다.

[0327] 일부 실시양태에서, HIV 감염의 예방적 또는 치유적 치료에 사용하기 위한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 개시된다.

[0328] 특정 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 연구 도구 (예를 들어, 대상체에서 또는 시험관내에서 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제를 연구하기 위한 것)로서 사용될 수 있다.

[0329] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 연구 도구 (예를 들어 대상체에서 또는 시험관내에서 HIV 리버스 트랜스크립타제의 억제를 연구하기 위한 것)로서 사용될 수 있다.

[0330] 투여 경로

[0331] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (또한 본원에서 활성 성분으로도 지칭됨)은 치

료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있는 것으로 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 비경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다.

[0332] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (또한 본원에서 활성 성분으로도 지칭됨)은 치료될 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 국소 (협측 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있는 것으로 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 비경구로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다.

[0333] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화합물의 투여에 적합한 시린지로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시린지는 일회용이다. 일부 실시양태에서, 시린지는 재사용가능하다. 일부 실시양태에서, 시린지는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 사전-충전된다.

[0334] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 시린지를 포함하는 자동-주사기로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시린지는 일회용이다. 일부 실시양태에서, 시린지는 재사용가능하다. 일부 실시양태에서, 시린지는 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 사전-충전된다.

[0335] 투여 요법

[0336] 화합물, 예컨대 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체에게 바람직한 시간 기간 또는 지속기간, 예컨대 적어도 약 1일, 적어도 약 1주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 효과적인 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 한 변경에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 매월 스케줄로 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 2개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 3개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 4개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 5개월마다 투여된다. 한 변경에서, 화합물은 6개월마다 투여된다.

[0337] 일부 실시양태에서, 화합물, 예컨대 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체에게 바람직한 시간 기간 또는 지속기간, 예컨대 적어도 약 1일, 적어도 약 1주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 효과적인 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 매일 또는 간헐적 스케줄로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 매월 스케줄로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 2개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 3개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 4개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 5개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 6개월마다 투여된다.

[0338] 일부 실시양태에서, 화합물, 예컨대 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대상체에게 적어도 약 1개월, 적어도 약 4개월, 또는 적어도 약 6개월 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 대상체에게 적어도 약 1개월 피하로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 대상체에게 적어도 약 4개월, 또는 적어도 약 6개월 피하로 또는 근육내로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 대상체에게 적어도 약 1개월 피하로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 대상체에게 적어도 약 3개월마다 피하로 또는 근육내로 투여될 수 있다.

[0339] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량 또는 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0340] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량

또는 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0341] 화합물은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다.

[0342] 일부 실시양태에서, 화합물은 대상체 (예를 들어, 인간)에게 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 3개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 4개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 6개월마다 투여된다.

[0343] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유효 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여량은 화합물 1 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량은 화합물 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 또는 150 mg이다. 특정 실시양태에서 투여량은 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 mg이다.

[0344] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유효 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여량은 화합물 1 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량은 화합물 약 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 또는 150 mg이다. 특정 실시양태에서 투여량은 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 mg이다.

[0345] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg의 1일 1회 용량으로 투여된다.

[0346] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 100 mg의 용량으로 매월 투여된다.

[0347] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 6개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 600 mg의 용량으로 6개월마다 투여된다.

[0348] 키트 및 제조 물품

[0349] 본 개시내용은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 키트는, 예를 들어 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하는 데 사용하기 위한, 예컨대 HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는 데 사용하기 위한 또는 연구 도구로서의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 사용에 대한 지침서는 일반적으로 서면 지침서이지만, 지침서가 담긴 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광 디스크)가 또한 허용된다.

[0350] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 키트는, 예를 들어 HIV 리버스 트랜스크립타제를 억제하는 데 사용하기 위한, 예컨대 HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는 데 사용하기 위한 또는 연구 도구로서의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 사용에 대한 지침서는 일반적으로 서면 지침서이지만, 지침서가 담긴 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광 디스크)가 또한 허용된다.

[0351] 본 개시내용은 또한 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함하는 제약 키트에 관한 것이다. 임의로, 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대해 정부 기관에 의한 승인을 반영하는, 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지서가 이러한 용기(들)와 회합될 수 있다. 각각의 성분 (1종 초과의 성분이 존재하는 경우)은 개별 용기 내에 포장될 수 있거나, 또는 일부 성분은 교차-반응성 및 보관 수명이 허용되는 경우에 1개의 용기 내에서 조합될 수 있다. 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량으로 존재할 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 화합물 및 사용에 대한 지침서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국

및 조제 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

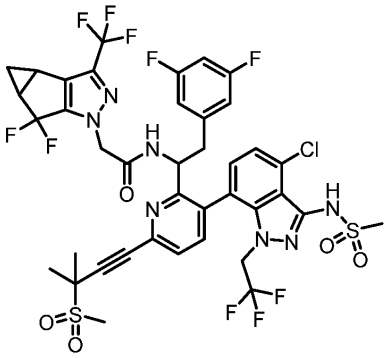
[0352] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함하는 제약 키트에 관한 것이다. 임의로, 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대해 정부 기관에 의한 승인을 반영하는, 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지서가 이러한 용기(들)와 회합될 수 있다. 각각의 성분 (1종 초과의 성분이 존재하는 경우)은 개별 용기 내에 포장될 수 있거나, 또는 일부 성분은 교차-반응성 및 보관 수명이 허용되는 경우에 1개의 용기 내에서 조합될 수 있다. 키트는 단위 투여 형태, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량으로 존재할 수 있다. 키트는 또한 다중 단위 용량의 화합물 및 사용에 대한 지침서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0353] 또한, 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 포장 내에 단위 투여량의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제조 물품이 개시된다. 적합한 포장은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 바이알, 용기, 앰플, 병, 자, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

[0354] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 포장 내에 단위 투여량의 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및/또는 (IIb)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제조 물품이 본원에 개시된다. 적합한 포장은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 바이알, 용기, 앰플, 병, 자, 가요성 포장 등을 포함한다. 제조 물품은 추가로 멸균 및/또는 밀봉될 수 있다.

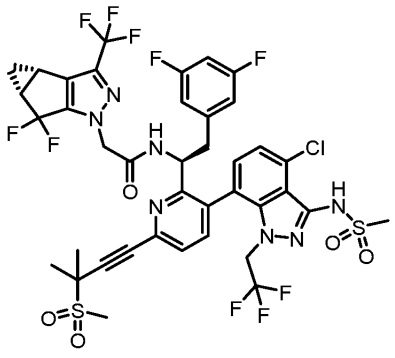
[0355] 명명법

[0356] 켐바이오드로우 울트라 11(ChemBioDraw Ultra 11)을 사용하여 생성된 본 개시내용의 화학식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물의 명칭.



[0357]

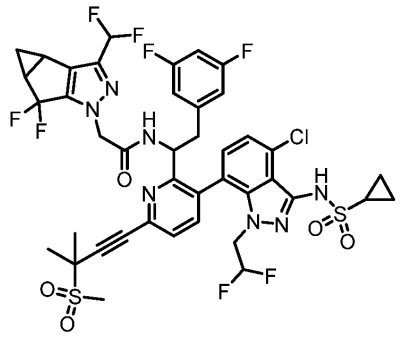
[0358] 는 N-(1-(3-(4-클로로-3-(메틸술폰아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-(5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드이다.



[0359]

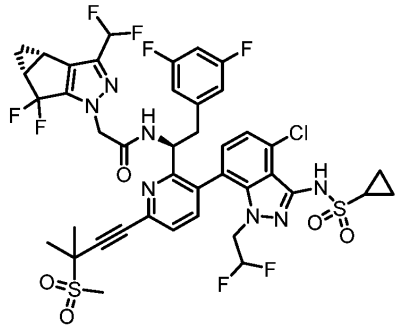
[0360] 는 N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸술폰아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드이다.

[0361] 켐바이오드로우 울트라 14를 사용하여 생성된 본 개시내용의 화학식 (IIa) 및 (IIb)의 화합물의 명칭.



[0362]

[0363] 는 N-(1-(3-(4-클로로-3-(시클로프로판술폰아미도)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드이다.



[0364]

[0365] 는 N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(시클로프로판술폰아미도)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드이다.

[0366] 화학식 (Ia), (Ib), (IIa) 및 (IIb)의 화합물의 합성

[0367] 본 개시내용은 또한 대상 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 데 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

[0368] 달리 언급된 것을 제외하고, 본 개시내용의 방법 및 기술은 일반적으로 관련 기술분야에 널리 공지되고 본 명세서 전반에 걸쳐 인용 및 논의된 다양한 일반적이고 보다 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같은 통상적인 방법에 따라 수행된다. 예를 들어, 문헌 [Loudon, Organic Chemistry, 5th edition, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013]을 참조한다.

[0369] 특정 경우에, 본원에 개시된 방법은 본 개시내용의 화합물의 염을 형성하는 단계를 수반한다.

[0370] 특정 경우에, 본 개시내용의 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체가 제공된다. 예를 들어, 이들 중간체는 화합물 1 내지 23 중 어느 하나 또는 그의 조합 또는 그의 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 중간체는 화합물 8a, 12, 14, 19, 20, 21, 22, 23 및/또는 23b, 그의 조합 또는 그의 염으로부터 선택된다.

[0371] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체가 제공된다. 예를 들어, 이들 중간체는 화합물 1, 10, 20 및 25-37 중 어느 하나 또는 그의 조합 또는 그의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중간체는 화합물 20, 32, 34, 35, 36 및/또는 37, 그의 조합 또는 그의 염으로부터 선택된다.

[0372] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 크로마토그래피 수단, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 정제용 박층 크로마토그래피, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피, 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC) 및 이온 교환 크로마토그래피를 포함한 관련 기술분야에 공지된 수단 중 임의의 것에 의해 정제될 수 있다. 정상 및 역상, 뿐만 아니

라 이온 수지를 포함한 임의의 적합한 고정상이 사용될 수 있다. 가장 전형적으로, 개시된 화합물은 실리카 겔 및/또는 알루미나 크로마토그래피를 통해 정제된다. 예를 들어, 문헌 [Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; 및 Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969]을 참조한다.

[0373] 대상 화합물의 제조 방법 중 임의의 것 동안, 관련된 분자 중 임의의 것 상의 감수성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/거나 바람직할 수 있다. 이는 표준 연구물, 예컨대 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006]에 기재된 바와 같이 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 편리한 후속 단계에서 관련 기술분야로부터 공지된 방법을 사용하여 제거될 수 있다.

[0374] 실시양태의 방법에 유용한 예시적인 화학 물질은 본원에서의 그의 일반적 제조를 위한 예시적 합성 반응식 및 하기 구체적 실시예를 참조하여 이제 기재될 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 반응식에 제시된 변환이 특정한 펜던트 기의 관능기와 상용성인 임의의 순서로 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 반응식에 도시된 각각의 반응은 바람직하게는 약 0℃ 온도 내지 사용된 유기 용매의 환류 온도에서 실행된다.

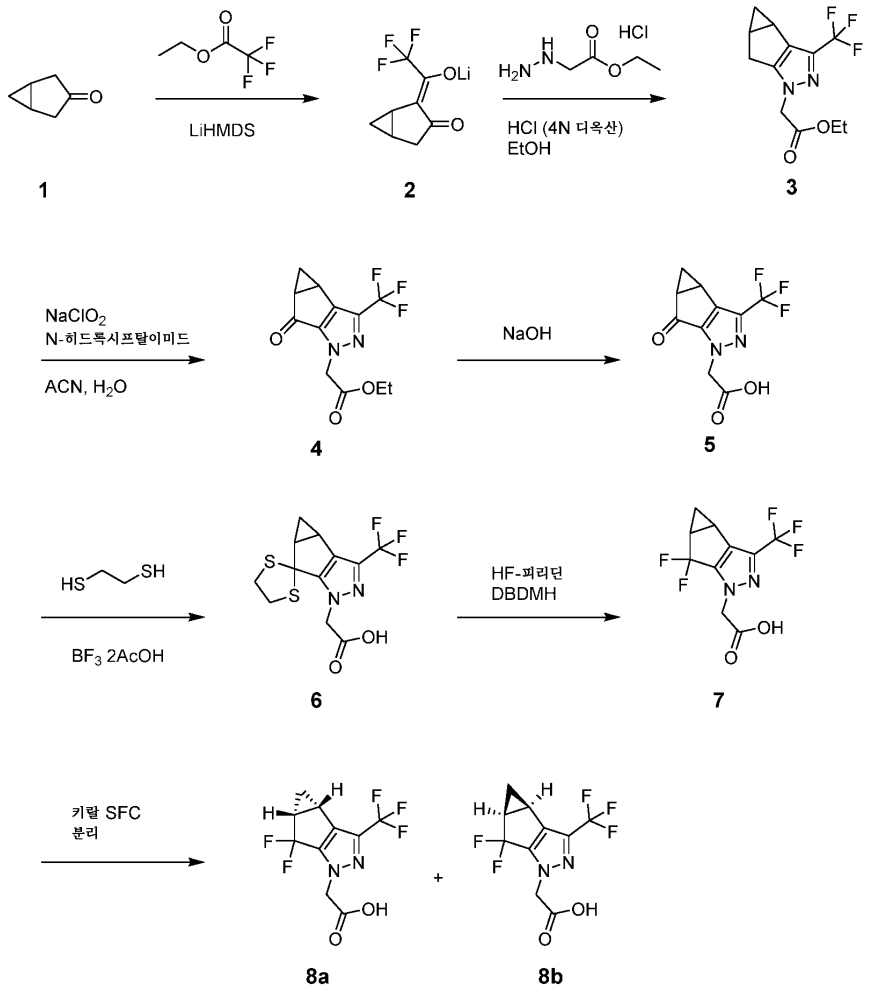
[0375] 본원에 개시된 화합물은 단일 결합 주위에서의 축 회전율에 영향을 미치는 입체 장애로부터 생성되는 회전장애이성질현상을 나타낼 수 있다. 생성된 형태 이성질체는 각각 특징화 기술 예컨대 NMR 및 HPLC에 의해 별개의 물질로서 관찰될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 회전장애이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 그러나, 회전장애이성질체의 검출은 인자 예컨대 온도, 용매, 정제 조건, 및 분광기 기술의 시간척도에 따라 달라진다. 실온에서의 상호전환율은 수분 내지 수시간, 수시간 내지 수일, 또는 수일 내지 수년의 반감기를 갖는다. 평형에서의 회전장애이성질체의 비는 1이 아닐 수 있다. 본원에 제시된 특징화 데이터는 취급, 사용된 용매 및 온도를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 단리 및 특징화 조건에 따라 평형 상태를 나타내지 않을 수 있다.

[0376] 본 개시내용의 화합물의 대표적인 합성은 하기 반응식, 및 하기 특정한 실시예에 기재된다. 하기 실시예는 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로든 본 개시내용을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0377] 2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (8a) 및 2-((3bR,4aS)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (8b)의 제조:

[0378] 실시예 1

[0379] 화합물 8a 및 8b의 제조



[0380]

[0381] 리튬 2,2,2-트리플루오로-1-(3-옥소비시클로[3.1.0]헥산-2-일리덴)에탄-1-올레이트 (2)의 합성:

[0382] 반응기에 비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (95.6 g, 0.99 mol) 및 에틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (113.2 mL, 0.95 mol) 및 THF (50 mL)를 채웠다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. LiHMDS (리튬 비스(트리메틸실릴)아미드) (THF 중 1.0M 용액 1L, 1 mol)를 첨가 깔때기를 통해 내부 온도를 ≤ 1℃에서 유지하기 위한 속도로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 헥산 (235 mL)을 정상 스트림으로 첨가 깔때기를 통해 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산 (3 x 400 mL)으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0383] 에틸 2-(3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (3)의 합성:

[0384] 반응기에 리튬 2,2,2-트리플루오로-1-(3-옥소비시클로[3.1.0]헥산-2-일리덴)에탄-1-올레이트 (177.2 g, 0.89 mol) 및 EtOH (에탄올) (779 mL)를 채웠다. 온도를 0℃로 되게 하고, 거기에서 유지하였다. 디옥산 중 HCl (4.0 N, 443 mL)을 첨가 깔때기를 통해 첨가하고 이어서 고체 에틸 히드라지노아세테이트 HCl 염 (138.4 g, 0.90 mol)을 첨가하였다. 반응 온도를 35℃로 조정하였다. 1시간 후, 반응 부피를 감압에서의 증류에 의해 ~40% 감소시켰다. 물 (1.3 L)을 격렬히 교반하면서 첨가하고, 온도를 15℃로 조정하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (3 x 500 mL), 헥산 (3 x 400 mL)으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0385] MS (m/z) 275.1 $[M+H]^+$.

[0386] 에틸 2-(5-옥소-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (4)의 합성:

[0387] 반응기에 에틸 2-(3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸

-1-일)아세테이트 (291.2 g, 1.06 mol), 아세토니트릴 (1.65 L) 및 물 (825 mL)을 채웠으며, 여기에 N-히드록시프탈이미드 (17.4 g, 0.103 mol) 및 $NaClO_2$ (41.0 g, 0.45 mol, 총량의 ~20%로 첨가됨)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 나머지 $NaClO_2$ (163.0 g, 1.80 mol)를 5 부분으로 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 출발 물질의 소모 후, 온도를 20℃로 조정하고, 수성 중아황산나트륨 (40% w/w, 350 mL)을 첨가 깔때기를 통해 첨가하였다. 에틸 아세테이트 (1.75 L)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (에틸 아세테이트) (500 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (500 mL) 및 1:1 물/ 염수 (500 mL)로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시키고, IPAc (이소프로필 아세테이트) (300 mL)로 공증발시켰다. 조 고체를 IPAc/헵탄의 혼합물로부터 결정화하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 헵탄으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0388] MS (m/z) 289.0 $[M+H]^+$.

[0389] 2-(5-옥소-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (5)의 합성:

[0390] 2-MeTHF (2-메틸테트라히드로푸란) (167 mL) 중 에틸 2-(5-옥소-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (80.40 g, 278.95 mmol)의 용액에 2M 수성 수산화나트륨 (167 mL)을 첨가하였다. 실온에서 25분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 2-MeTHF로 희석하고, 진한 HCl의 적가에 의해 천천히 산성화시켰다. 유기 층을 단리하고, 수성 층을 2-MeTHF의 추가의 부분으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 에틸 아세테이트에 녹였다. 헥산을 격렬히 교반하면서 고체 형성이 관찰될 때까지 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0391] MS (m/z) 259.00 $[M-H]^-$.

[0392] 2-(3-(트리플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세트산 (6)의 합성:

[0393] DCM (디클로로메탄) (25 mL) 중 2-(5-옥소-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (3.0 g, 11.5 mmol)의 용액에 1,2-에탄디티올 (1.07 mL, 12.68 mmol)에 이어서 삼플루오린화붕소-아세트산 착물 (4.0 mL, 28.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (60 mL) 및 2-MeTHF (60 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 단리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트 (2 mL) 중에 용해시키고, 용액을 격렬히 교반하면서 헥산 (12 mL)으로 희석하여 고체를 수득하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0394] MS (m/z) 337.12 $[M+H]^+$.

[0395] 2-(5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (7)의 합성:

[0396] DCM (35 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (12.75 g, 44.6 mmol)의 현탁액에 0℃에서 피리딘 히드로플루오라이드 (5.0 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 현탁액에 2-(3-(트리플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세트산 (5.00 g, 14.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 격렬히 교반하면서 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (300 mL)에 부었다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 진한 HCl을 사용하여 pH ~1로 산성화시켰다. 수성 상을 MTBE (메틸 tert-부틸 에테르)의 3 부분으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 고체를 MTBE (16 mL)에 녹이고, 여과하여 임의의 생성된 고체를 제거하였다. 이어서, 용액을 2N NaOH (16 mL)로 추출하였다. 수성 층을 격렬히 교반하면서 물 (16 mL)로 희석하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 수성 층을 격렬히 교반하면서 진한 HCl의 느린 적가에 의해 pH ~1로 산성화시켜 고체 침전물을 수득하였다. 고체를 여과에 의해 단리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0397] MS (m/z) 281.12 $[M+H]^+$.

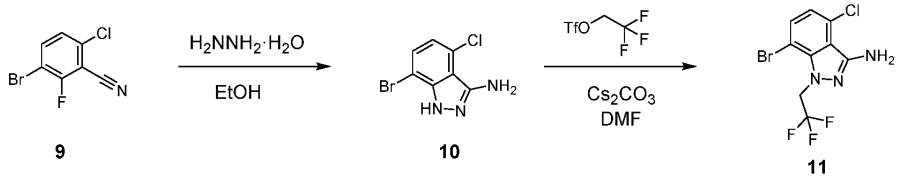
[0398] 2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (8a) 및 2-((3bR,4aS)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (8b)의 합성:

[0399] 2-(5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산을 그의 구성 거울상이성질체인 표제 화합물로, 키랄 SFC에 의해 하기 조건 하에 분리하였다: 기기: 타르(Thar) 350 정제용 SFC; 칼럼: 키랄팩(ChiralPak) IC-10 u, 300x50mmI.D; 이동상: 35% 이소프로판올 (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) 및 CO_2; 유량: 200 mL / 분; 칼럼 온도: 38℃; UV 검출: 220 nm; 샘플 제조: 화합물을 ~ 45 mg/mL로 이소프로판올 중에 용해시킴; 주입: 주입당 6.5 mL. 분석용 SFC [이동상: A: CO_2 및 B: 이소프로판올 (0.05% DEA); 구배: B 20%; A; 유량: 2.35 mL/분; 칼럼: 키랄팩 IC-3, 150x4.6 mm, 3um; 파장: 254 nm] 8a: t= 3.39분, 8b: t= 2.17분.

[0400] 화합물 8a - ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.93 (s, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 1.15 (m, 1H).

[0401] 실시예 2

[0402] 화합물 12의 제조



[0403]

[0404] 7-브로모-4-클로로-1H-인다졸-3-아민 (10)의 합성:

[0405] EtOH (에탄올) (60 mL) 중 3-브로모-6-클로로-2-플루오로벤조니트릴 (13.9 g, 59.3 mmol)에 히드라진 1수화물 (5.77 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, EtOH (20 mL)를 첨가하여 교반되도록 하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 차가운 EtOH로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0406] MS (m/z) 247.9 $[M+H]^+$.

[0407] 7-브로모-4-클로로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-3-아민 (11)의 합성:

[0408] 반응기에 7-브로모-4-클로로-1H-인다졸-3-아민 (397.2 g, 1.6 mol) 및 Cs_2CO_3 (1052 g, 3.2 mol)을 채운 다음, DMF (디메틸포름아미드) (4000 mL)로 희석하였다. 여기에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (463.2 g, 1.9 mol)를 첨가 깔때기를 통해 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반되도록 하였으며, 이때 H_2O (16 L)를 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 슬러리를 여과하고, 수집된 고체를 DMF (800 mL) 중에 현탁시켰다. 여기에 H_2O (4800 mL)를 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0409] MS (m/z) 330.1 $[M+H]^+$.

[0410] 4-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-3-아민 (12)의 합성:

[0411] 반응 용기에 7-브로모-4-클로로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-3-아민 (15.00 g, 45.66 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (17.39 g, 68.49 mmol), 프로피온산칼륨 (15.36 g, 136.98 mmol), 디옥산 (90 mL) 및

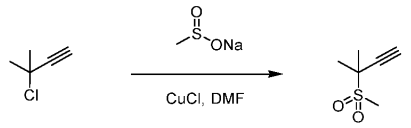
DMF (디메틸포름아미드) (30 mL)를 채웠다. 비스(트리페닐포스핀)이염화팔라듐 (II) (0.64g, 0.91 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 아르곤으로 2분 동안 버블링함으로써 탈기시켰다. 반응 혼합물을 105℃로 4시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 셀라이트의 패드 및 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여과물을 5% LiCl 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 60℃에서 IPAc/헵탄 (1/10)으로 처리한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 15시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0412] MS (m/z) 376.7 $[M+H]^+$

[0413] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.45 (q, 2H), 1.32 (s, 12H).

[0414] 실시예 3

[0415] 화합물 14의 제조



[0416] **13** **14**

[0417] 3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인 (14)의 합성:

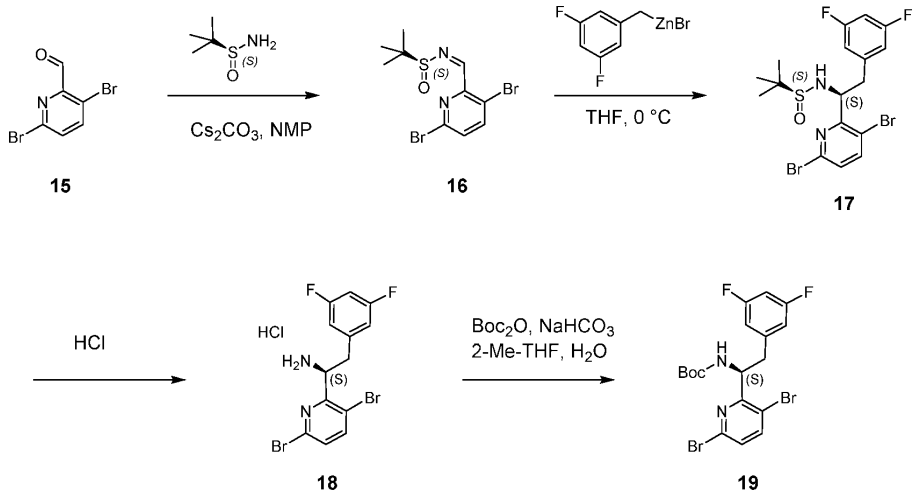
[0418] DMF (디메틸포름아미드) (50 mL) 중 소듐 메탄술피네이트 (18.47 g, 175.5 mmol) 및 염화구리 (I) (1.45 g, 14.6 mmol)의 교반 현탁액에 3-클로로-3-메틸부트-1-인 (15.00 g, 146.3 mmol, 16.4 mL)을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다. 용액을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0419] Mp: 114.8-115.5℃.

[0420] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.04 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 1.67 (s, 6H).

[0421] 실시예 4

[0422] 화합물 19의 제조



[0423] **15** **16** **17** **18** **19**

[0424] (S)-N-((3,6-디브로모피리딘-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (16)의 합성:

[0425] 3,6-디브로모피콜린알데히드 (76.0g, 0.287 mol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (36.51g, 0.301 mol)를 NMP (N-메틸-2-피롤리돈) (200 mL) 중에 합하였다. 반응 혼합물에 Cs_2CO_3 (41.94g, 0.316 mol)을 고체로서 1 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 5℃로 냉각시켰다. 물 (1.3 L)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 1시간 동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 단리하고, 물 (5x100mL)로 세척하

고, 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0426] MS (m/z) 368.9 $[M+H]^+$.

[0427] (S)-N-((S)-1-(3,6-디브로모피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (17)의 합성:

[0428] 반응 용기에 (S)-N-((3,6-디브로모피리딘-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (65.5 g, 177.95 mmol)에 이어서 DMF (디메틸포름아미드) (260 mL)를 채웠다. 혼합물을 균질해질 때까지 5분 동안 교반하고, 용액을 8℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 (3,5-디플루오로벤질)브로민화아연 (THF (테트라히드로푸란) 중 0.5 M, 516.04 mL)을 90분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 물 (640 mL) 중 5% AcOH (아세트산)를 10분에 걸쳐 첨가하고 이어서 CPME (시클로펜틸 메틸 에테르) (320 mL)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 5% AcOH (320 mL)로 세척한 다음, 0.5M NaOH (330 mL)로 처리하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 조 혼합물에 MeOH (메탄올) (33 mL)를 첨가하였다. 교반 혼합물에 CPME 중 3M HCl (128 mL)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 헥산 (300 mL)으로 희석하고, 생성물을 물 (450 mL)로 추출하였다. 수성 층을 8M NaOH로 염기성화시키고, CPME (375 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 용액 중 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 반응에 사용하였다.

[0429] MS (m/z) 497.0 $[M+H]^+$.

[0430] (S)-1-(3,6-디브로모피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 (18)의 합성:

[0431] (S)-N-((S)-1-(3,6-디브로모피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 생성된 용액을 CPME로 700 mL의 부피로 희석시켰으며, 여기에 아세토니트릴 (350 mL)을 첨가하였다. 교반 혼합물에, 진한 HCl (37%, 16.4 mL)을 실온에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 농후한 슬러리를 4시간 동안 격렬히 교반하였다. 고체를 여과하고, 2:1 CPME (시클로프로필 메틸 에테르):ACN으로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0432] MS (m/z) 393.3 $[M+H]^+$.

[0433] tert-부틸 (S)-(1-(3,6-디브로모피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (19)의 합성:

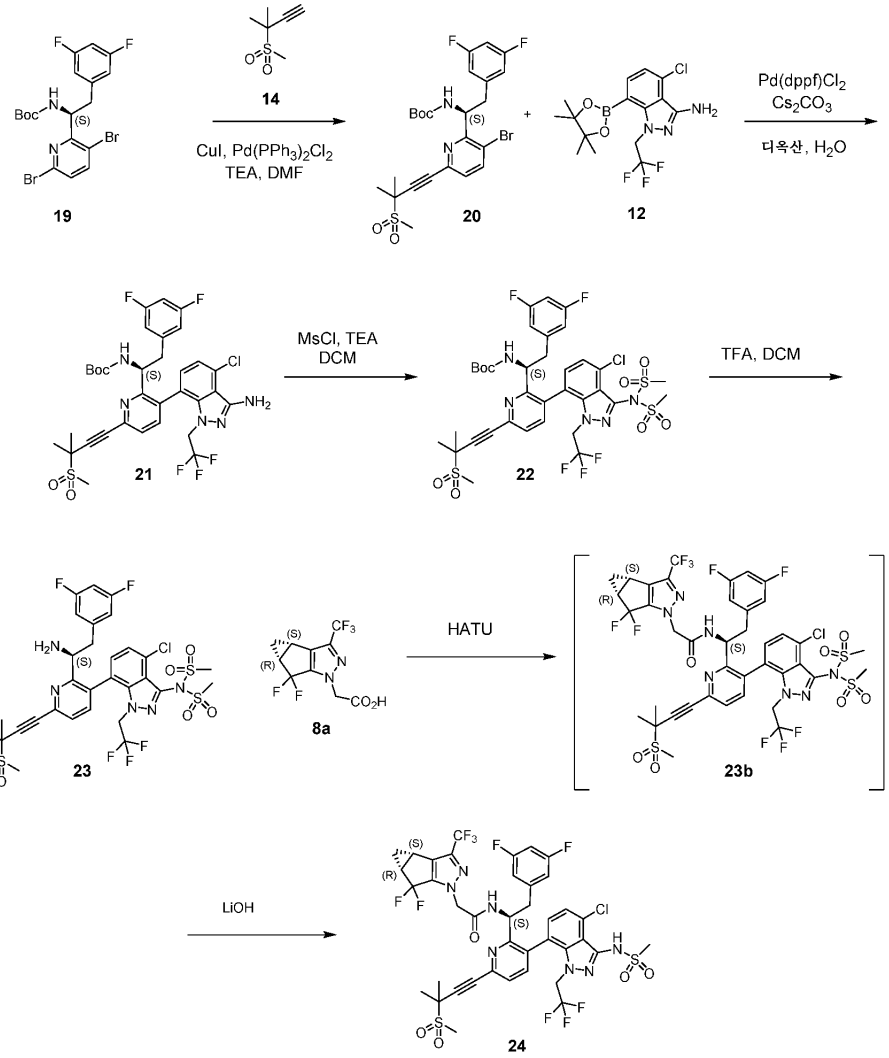
[0434] 반응 용기에 2-MeTHF (190 mL), 물 (190 mL) 및 (S)-1-(3,6-디브로모피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-아민 (46.9 g, 0.11 mol)을 채우고 이어서 $NaHCO_3$ (30.34 g, 0.36 mol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (27.47 g, 0.13 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안, 및 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, MTBE (메틸 tert-부틸 에테르)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 화합물을 실리카 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0435] MS (m/z) 492.8 $[M+H]^+$.

[0436] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.85 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.90 - 6.72 (m, 3H), 5.33 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 1.36 (s, 9H).

[0437] 실시예 5

[0438] 화학식 (Ib) (화합물 24)의 제조



[0439]

[0440] tert-부틸 (S)-(1-(3-브로모-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (20)의 합성

[0441] 반응기에 tert-부틸 (S)-(1-(3,6-디브로모피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (50.00 g, 101.8 mmol), 3-메틸-3-메틸술포닐-부트-1-인 (17.86 g, 122.2 mmol), DMF (디메틸포름아미드) (90 mL) 및 Et_3N (트리메틸아민) (42.5 mL, 305.4 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하였다. 비스(트리페닐포스핀)이염화팔라듐 (II) (2.14 g, 3.1 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (0.58 g, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 MeCN (아세토니트릴) (200 mL)으로 희석한 다음, 7% 수성 NH_4Cl (200 mL)을 적가하였다. 슬러리를 형성하고, 주위 온도로 조정하였다. 3시간 후, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 케이크를 MeCN/물 (1:1, 75 mL)로 2회 및 MTBE (메틸 tert-부틸 에테르) (75 mL)로 세척하였다. 고체를 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0442] MS (m/z) 556 $[M+H]^+$.

[0443] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 5.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.57 - 5.45 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.40* (s, 7H), 1.30* (s, 2H). *는 회전장애이성질체가 4.6:1 비로 존재함을 나타낸다.

[0444] tert-부틸 (S)-(1-(3-(3-아미노-4-클로로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (21)의 합성:

[0445] tert-부틸 (S)-(1-(3-브로모-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에

틸)카르바메이트 (1000.0 mg, 1.79 mmol), 4-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-3-아민 (808.5 mg, 2.15 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (65.6 mg, 0.09 mmol), 및 탄산세슘 (876.7 mg, 2.69 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에 채우고, 아르곤 하에 두었다. 디옥산 (10 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가하고, 현탁액을 아르곤으로 60초 동안 버블링함으로써 탈기시켰다. 탈기시킨 후, 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0446] MS (m/z) 726.1 $[M+H]^+$.

[0447] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.69 - 7.55 (m), 7.55 - 7.42 (m), 7.16 - 7.06 (m), 7.07 - 6.96 (m), 6.89 (d), 6.60 (tt), 6.44 (dd), 6.20 (d), 6.16 (d), 6.08 (s), 5.69 - 5.53 (m), 5.29 (s), 5.26 (d), 4.95 - 4.85 (m), 4.64 (q), 4.59 - 4.46 (m), 4.36 - 4.19 (m), 3.94 - 3.76 (m), 3.64 - 3.54 (m), 3.18 (s), 3.17 (s), 3.01 - 2.84 (m), 2.78 - 2.68 (m), 1.86 - 1.82 (m), 1.38 (s), 1.34 (s), 1.26 (s), 1.23 (s), 1.15 (s).

[0448] tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-3-(N-(메틸술포닐)메틸술폰아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (22)의 합성:

[0449] tert-부틸 (S)-(1-(3-(3-아미노-4-클로로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (37.89 g, 52.18 mmol)를 주위 온도에서 교반하면서 메틸렌 클로라이드 (380 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 트리에틸아민 (21.82 mL, 156.54 mmol)을 첨가하고 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (8.08 mL, 104.36 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응이 완료된 경우에, 물 (200 mL)을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 1회 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 작은 부피로 농축시켰다. 헥산을 첨가하였다. 액체 현탁액을 가만히 따랐다. 나머지 고체를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0450] MS (m/z): 882.69 $[M+H]^+$.

[0451] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.87 (d), 7.83 (d), 7.76 (s), 7.74 (s), 7.69 (s), 7.67 (s), 7.65 (s), 7.52 - 7.47 (m), 7.46 (s), 7.37 (d), 7.33 (d), 7.11 - 7.03 (m), 4.79 - 4.55 (m), 4.51 (t), 4.36 (dt), 4.20 - 4.05 (m), 3.64 (s), 3.62 (s), 3.60 (s), 3.59 (s), 3.23 (s), 3.04 (d), 3.01 (d), 2.95 - 2.83 (m), 1.81 (s), 1.34 (s), 1.29 (s), 0.98 (s).

[0452] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-4-클로로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)메탄술폰아미드 (23)의 합성:

[0453] 메틸렌 클로라이드 (120 mL) 중에 용해된 tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-3-(N-(메틸술포닐)메틸술폰아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (39 g, 44 mmol)에 트리플루오로아세트산 (80 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 50분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 빙냉 포화 수성 $NaHCO_3$에 천천히 부었다. 유기 층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0454] MS (m/z): 782.84 $[M+H]^+$.

[0455] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d), 7.54 - 7.44 (m), 7.40 (d), 7.33 (d), 7.20 (d), 6.66 - 6.57 (m), 6.44 (d), 6.33 (d), 6.17 (d), 4.64 (s), 3.68 (s), 3.64 (s), 3.61 (s), 3.55 (s), 3.19 (s), 3.05 (dd), 2.85 - 2.72 (m), 1.86 (s), 1.62 (s).

[0456] N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸술폰아미도)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루

오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (24)의 합성:

[0457] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-4-클로로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)메탄술폰아미드 (1757 mg, 2.25 mmol), 2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (666 mg, 2.36 mmol), 및 HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (854 mg, 2.25 mmol)를 둥근 바닥 플라스크에 채우고, DMF (디메틸포름아미드) (10.0 mL) 중에 용해시켰다. 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.80 mL, 4.49 mmol)을 신속 적가 속도로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하여 중간체 23b를 수득하였으며, 이를 단리하지는 않았다 (MS (m/z) 1046.65 $[M+H]^+$). 용액에 2N 수성 수산화나트륨 용액 (5.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 5% 염화리튬 용액의 2 부분에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 단리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무정형 고체로서 수득하였다.

[0458] MS (m/z) 968.24 $[M+H]^+$.

[0459] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.87 - 7.57 (m), 7.33 - 7.09 (m), 6.80 - 6.70 (m), 6.54 (d), 6.47 (d), 6.37 - 6.19 (m), 5.02-4.94(m), 4.90 - 4.70 (m), 4.70 - 4.51 (m), 3.94 (dq), 3.32-3.28 (m), 3.23 (d), 3.07 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz), 2.93 (dd), 2.68 - 2.35 (m), 1.81 (s), 1.41 (q), 1.12 - 1.00 (m). ^{19}F NMR (377 MHz, 메탄올-d_4) δ -63.65, -71.78 (t), -72.35 (t), -82.75 (dd), -105.70 (ddd), -111.73 - -113.10 (m).

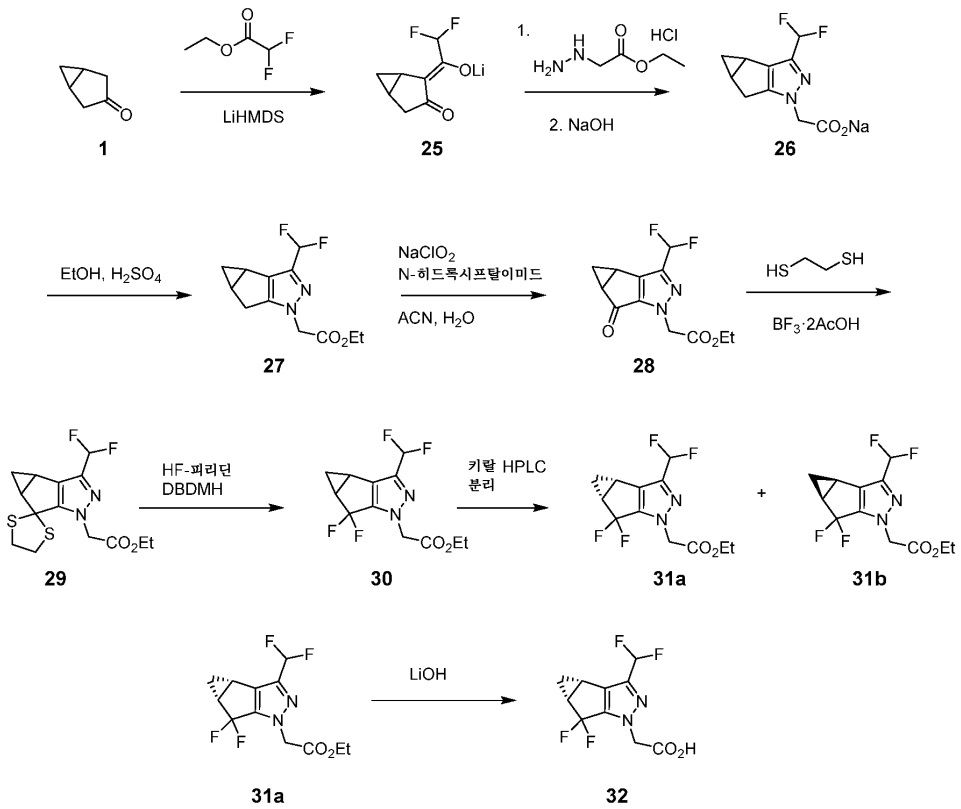
[0460] 23b를 보다 완전히 특징화하기 위해, 이 화합물을 단리하였다.

[0461] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d), 8.99 (d), 7.96 (d), 7.83 (d), 7.80 (d), 7.76 (d), 7.45 (d), 7.41 (d), 7.31 (d), 7.02 (tt), 6.92 (m), 6.91 (d), 6.48 (m), 4.92 (m) 4.88 (d), 4.79 (d), 4.73 (d), 4.71 (m), 4.69 (m), 4.62 (m), 4.60 (m), 4.38 (dq), 4.12 (dq), 3.68 (s), 3.66 (s), 3.63 (s), 3.58 (s), 3.26 (s), 3.12 (dd), 3.05 (dd), 2.97 (dd), 2.78 (dd), 2.59 (m), 2.53 (m), 1.75 (s), 1.39 (m), 0.98 (m).

[0462] 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (32)의 제조

[0463] 실시예 6

[0464] 화합물 32의 제조



[0465]

[0466] 리튬 2,2-디플루오로-1-(3-옥소비시클로[3.1.0]헥산-2-일리덴)에탄-1-올레이트 (25)의 합성:

[0467] 표제 화합물을 에틸 2,2-디플루오로아세테이트를 이용하여 화합물 2의 합성에 대해 제시된 방법에 따라 제조하였다.

[0468] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.25-2.24 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.31-0.27 (m, 1H).

[0469] 소듐 2-(3-(디플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (26)의 합성:

[0470] Me-THF (1.32L)를 4L 반응기에 첨가하고 이어서 리튬 2,2-디플루오로-1-(3-옥소비시클로[3.1.0]헥산-2-일리덴)에탄-1-올레이트 (247g, 1.32mol)를 첨가하였다. HCl (디옥산 중 4N) (0.685L, 2.74mol)을 내부 온도를 약 20℃로 유지하면서 혼합물에 천천히 첨가하였다. 에틸 히드라지노아세테이트 히드로클로라이드 (212.05g, 1.372mol)의 첨가 후, 생성된 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃로 밤새 가열하였다. 10N 수성 NaOH (0.548 L, 5.48 mol)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 내부 온도를 20℃에서 유지하였다. 첨가한 후, 300ml MeTHF를 첨가하고, 생성된 현탁액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 현탁액을 배출시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 헥산 (1 L)으로 세척하고, 진공 오븐에서 56℃에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0471] MS (m/z) 229.1 $[M-Na+H]^+$.

[0472] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (27)의 합성:

[0473] 이전 단계로부터의 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트를 4 L 반응기에 채우고 이어서 EtOH (3.5 L) 및 진한 H_2SO_4 (152 ml, 2.74 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. EtOH를 진공 하에 150ml로 감소시켰다. H_2O (500ml)를 천천히 첨가하였다. 고체를 수집하고, H_2O 및 $NaHCO_3$, 및 이어서 헥산 (500ml)으로 세척하였다. 고

체를 오븐 하에 45℃에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0474] MS (m/z) 257.1 $[M+H]^+$.

[0475] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5-옥소-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (28)의 합성:

[0476] 표제 화합물을 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트를 이용하여 화합물 4의 합성에 대해 제시된 방법에 따라 제조하였다.

[0477] MS (m/z) 271.1 $[M+H]^+$.

[0478] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세테이트 (29)의 합성:

[0479] DCM (2.0 L) 중 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5-옥소-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (148.5 g, 0.55 mol)에 에탄-1,2-디티올 (88.0 g, 0.94 mol)을 1 부분으로 첨가하고 이어서 $BF_3 \cdot 2AcOH$ (175.8 g, 0.94 mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 시스템을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (1000 ml)으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (500 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0480] MS (m/z): 347.1 $[M+H]^+$.

[0481] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (30)의 합성:

[0482] DCM (120 mL) 중 DBDMH (99 g, 0.35 mol)의 용액을 테플론 병에서 -8℃로 냉각시켰다. HF/Py (120 mL)를 30분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. DCM (80 mL) 중 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세테이트 (40 g, 0.12 mol)의 용액을 -78℃에서 15분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, -30℃로 천천히 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ (500 mL)에 천천히 붓고, EA (500 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 수성 $Na_2S_2O_3$ (500 mL), 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0483] MS (m/z): 293.2 $[M+H]^+$.

[0484] 에틸 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (31a) 및 에틸 2-((3bR,4aS)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (31b)의 분리:

[0485] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트를 그의 구성 거울상이성질체인 표제 화합물로, 키랄 HPLC에 의해 하기 조건 하에 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 AD; 이동상: Hex/3C EtOH = 95/5; 실온; UV 검출: 250 nm. 분석용 HPLC [이동상: Hex/3C EtOH = 95/5; 유량: 0.75 mL/분; 칼럼: 키랄팩 AD-H, 150x4.6 mm, 5um; 파장: 220 nm] 31a: t= 5.30분, 31b: t= 7.00분.

[0486] 화합물 31a - ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.63 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.12 (m, 1H).

[0487] 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (32)의 합성:

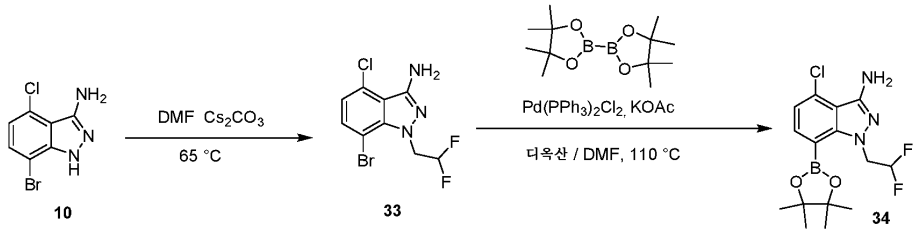
[0488] THF (180 mL), MeOH (90 mL) 및 물 (90 mL) 중 에틸 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (26 g, 89.0 mmol)의

용액에 LiOH (5.13 g, 213.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 대부분의 THF 및 MeOH를 제거하고, 수성부를 1N HCl에 의해 산성화시켜 pH를 2-3으로 조정한 다음, EA (600 mLx2)로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0489] MS (m/z) 265.0 $[M+H]^+$.

[0490] 실시예 7

[0491] 화합물 34의 제조

[0492] 

[0493] 7-브로모-4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-3-아민 (33)의 합성:

[0494] 2000-mL 4구 둥근 바닥 플라스크에 7-브로모-4-클로로-1H-인다졸-3-아민 (130 g, 527.40 mmol, 1.00 당량), N,N-디메틸포름아미드 (1300 mL), Cs_2CO_3 (260 g, 797.99 mmol, 1.50 당량)을 넣어 20분 동안 교반하고 이어서 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄 (122 g, 635.59 mmol, 1.20 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물/얼음 3 L의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 3x1.5 L로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O 1x1.5 L, 염수 1x1.5 L로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 에탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0495] MS (m/z) 312.1 $[M+H]^+$.

[0496] 4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-3-아민 (34)의 합성:

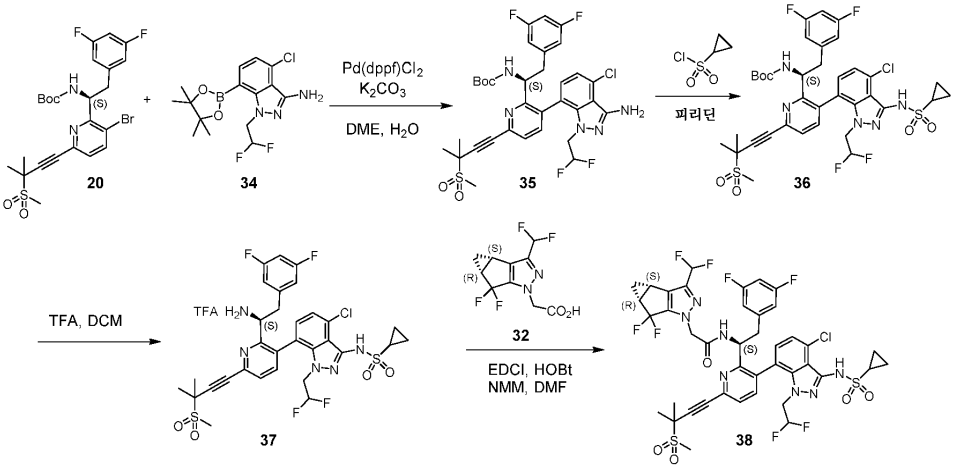
[0497] 질소의 불활성 분위기로 퍼징 및 유지된 3000-mL 4구 둥근 바닥 플라스크에 7-브로모-4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-3-아민 (80 g, 257.63 mmol, 1.00 당량), 1,4-디옥산 (800 mL), N,N-디메틸포름아미드 (800 mL), KOAc (76 g, 774.40 mmol, 3.00 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (197 g, 775.78 mmol, 3.00 당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 g, 11.40 mmol, 0.04 당량)를 넣었다. 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물/얼음 5 L의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 2x2 L로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O 1x1 L, 염수 1x1 L로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)로 용리되는 실리카 겔 칼럼 상에 적용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0498] MS (m/z): 358 $[M+H]^+$.

[0499] ^1H NMR: (DMSO-d_6, 300MHz, ppm): δ7.63-7.66 (1H, d), 7.00-7.03 (1H, d), 6.06-6.43 (1H, t), 5.46 (2H, s), 4.90-5.01 (2H, t), 1.34 (12H, s).

[0500] 실시예 8

[0501] 화학식 (IIb) (화합물 38)의 제조



[0502]

[0503] tert-부틸 (S)-(1-(3-(3-아미노-4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (35)의 합성:

[0504] tert-부틸 (S)-(1-(3-브로모-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (300 mg, 0.53 mmol), 4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-3-아민 (250 mg, 0.7 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (14 mg, 0.016 mmol), 및 탄산칼륨 (186 mg, 1.35 mmol)을 마이크로웨이브 튜브에 채우고, 아르곤 하에 두었다. 디메톡시에탄 (2.5 mL) 및 물 (0.3 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 (바이오타지(Biotage)® 이니시에이터+)에서 130℃로 7분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc와 0.1 N HCl 사이에 분배하였다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0505] MS (m/z) 708.20 $[M+H]^+$.

[0506] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.91 - 7.50 (m), 7.28 - 6.89 (m), 6.88 - 6.65 (m), 6.56 (dd), 6.46 - 6.17 (m), 6.08 - 5.60 (m), 4.76 - 4.47 (m), 4.04 - 3.73 (m), 3.73 - 3.41 (m), 3.22 (s), 3.17 - 2.69 (m), 1.80 (s), 1.29 (d), 0.98 (d).

[0507] tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-3-(시클로프로판술폰아미도)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (36)의 합성:

[0508] tert-부틸 (S)-(1-(3-(3-아미노-4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (700 mg, 0.99 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (24 mg, 0.2 mmol)을 주위 온도에서 교반하면서 피리딘 (2 mL) 중에 용해시켰다. 여기에 시클로프로판-1-술포닐 클로라이드 (222 μL, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 70℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집한 다음, 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0509] MS (m/z): 812.44 $[M+H]^+$.

[0510] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.93 - 7.58 (m), 7.50 - 7.15 (m), 7.00 (dd), 6.82 - 6.51 (m), 6.47 - 6.29 (m), 6.18 - 5.65 (m), 4.77 - 4.43 (m), 4.31 - 4.08 (m), 3.99 - 3.63 (m), 3.22 (s), 3.18 - 2.71 (m), 1.80 (s), 1.28 (s), 1.20 - 0.76 (m).

[0511] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-3-일)시클로프로판술폰아미드 (37)의 합성:

[0512] 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-3-(시클로프로판술폰아미도)-1-(2,2-디플루오로에

틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (705 mg, 0.87 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 포화 중탄산나트륨 용액에 천천히 부었다. 이것을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0513] MS (m/z): 712.34 $[M+H]^+$.

[0514] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.93 - 7.58 (m), 7.50 - 7.15 (m), 7.00 (dd), 6.82 - 6.51 (m), 6.47 - 6.29 (m), 6.18 - 5.65 (m), 4.77 - 4.43 (m), 4.31 - 4.08 (m), 3.99 - 3.63 (m), 3.22 (d), 3.18 - 2.71 (m), 1.80 (d), 1.28 (s), 1.20 - 0.76 (m).

[0515] N-((S)-1-(3-(4-클로로-3-(시클로프로판술폰아미도)-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-5,5-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (38)의 합성:

[0516] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-6-(3-메틸-3-(메틸술포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-4-클로로-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인다졸-3-일)시클로프로판술폰아미드 (514 mg, 0.72 mmol), 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (191 mg, 0.72 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (49 mg, 0.36 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (180 mg, 0.94 mmol)를 둥근 바닥 플라스크에 채우고, DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. n-메틸모르폴린 (0.20 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집한 다음, 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0517] MS (m/z) 958.88 $[M+H]^+$.

[0518] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.90 - 7.56 (m), 7.30 - 7.07 (m), 6.91 - 6.54 (m), 6.54 - 6.39 (m), 6.37 - 6.21 (m), 6.16 - 5.70 (m), 4.85 - 4.57 (m), 4.34 - 4.12 (m), 3.87 - 3.41 (m), 3.23 (s), 3.17 - 3.02 (m), 3.00 - 2.77 (m), 2.57 - 2.37 (m), 1.81 (s), 1.50 - 0.84 (m).

[0519] 생물학적 실시예

[0520] 실시예 A

[0521] 시험 A: MT4 세포에서의 항바이러스 검정

[0522] 항바이러스 검정을 위해, 189X 시험 농도의 DMSO 중 3배 연속 희석된 화합물 0.4 μL를 세포 성장 배지 (RPMI 1640, 10% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% L-글루타민, 1% HEPES) 40 μL에 384-웰 검정 플레이트의 각 웰에서 (10개 농도) 사중으로 첨가하였다.

[0523] MT4 세포의 1 mL 분취물을 25 μL의 세포 성장 배지 (모의-감염됨) 또는 HIV-IIIb 농축된 ABI 원액의 새로운 1:250 희석물 (0.004 m.o.i.)로 37℃에서 3시간 동안 사전-감염시켰다. 감염된 세포 및 비감염된 세포를 세포 성장 배지에서 희석하고, 35 μL (2000개 세포)를 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[0524] 이어서, 검정 플레이트를 가습 5% CO_2 인큐베이터에서 37℃에서 유지하였다. 인큐베이션 5일 후, 2X 농축 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)™ 시약 (카탈로그 # G7573, 프로메가 바이오사이언시스, 인크.(Promega Biosciences, Inc.), 위스콘신주 매디슨) 25 μl를 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 세포 용해를 실온에서 10분 동안 인큐베이션함으로써 수행한 다음, 화학발광을 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 (퍼킨엘머(PerkinElmer))를 사용하여 판독하였다. EC_{50} 값을 HIV-1 복제의 척도인 발광 신호에서 50% 감소를 유발한 화합물 농도로서 계산하였다.

[0525] 실시예 B

[0526] 시험 B: 세포독성 검정

[0527] 비감염된 세포를 사용한 것을 제외하고, 항바이러스 검정 (시험 A)에 기재된 것과 동일한 프로토콜을 사용하여 화합물 세포독성 및 상응하는 CC_{50} 값을 결정하였다.

[0528] 본 개시내용의 화합물은 화합물 A 및 화합물 B와 비교하여 하기 표에 도시된 바와 같이 항바이러스 활성 (시험 A)을 입증한다.

[0529]

화합물	EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)
화합물 24	0.185	30068
화합물 38	0.399	55218
화합물 A	1.715	21839
화합물 B	2.991	14491

[0530] 실시예 C

[0531] 시험 C. 스프라그-돌리 래트 및 비글 개 및 시노몰구스 원숭이에 대한 정맥내 투여 후의 약동학적 분석

[0532] 시험 물품 및 제제

[0533] 화합물 24 및 38 IV 투여물을 5% 에탄올, 20% PG, 45% PEG 300, 30% pH 2 (0.01N HCl) 물 중에서 0.5 mg/mL로 제제화하였다. 화합물 A 및 화합물 B 정맥내 주입 투여물을 5% 에탄올, 45% PEG 400 및 50% 물 (pH 2.0)의 멸균 용액 중에서 0.5 mg/mL로 제제화하였다. 모든 IV 제제는 용액 상태였다.

[0534] 사용된 동물

[0535] 각각의 래트 IV 투여 군은 3마리의 수컷 SD 래트로 이루어졌다. 투여 시, 동물의 체중은 일반적으로 0.317 내지 0.355 kg이었다. 동물을 용량 투여 전 밤새 및 투여 후 4시간까지 금식시켰다. 각각의 개 IV 투여 군은 3마리의 수컷, 나이브 비글 개로 이루어졌다. 투여 시, 동물의 체중은 ~ 10-12 kg이었다. 동물을 용량 투여 전 밤새 및 투여 후 2시간까지 금식시켰다.

[0536] 각각의 시노몰구스 (시노) 원숭이 IV 투여 군은 3마리의 수컷, 나이브 시노 원숭이로 이루어졌다. 투여 시, 동물의 체중은 ~3.2-4 kg이었다. 동물을 용량 투여 전 밤새 및 투여 후 2시간까지 금식시켰다.

[0537] 투여

[0538] IV 주입 군에 대해, 시험 화합물을 30분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여하였다. 주입 속도를 각각의 동물의 체중에 따라 1 mg/kg의 용량이 2 mL/kg으로 전달되도록 조정하였다.

[0539] 샘플 수집

[0540] 일련의 정맥 혈액 샘플 (대략적으로 래트의 경우 각각 0.4 mL 및 개의 경우 1.0 mL)을 각각의 동물로부터 투여 후 명시된 시점에 채취하였다. 혈액 샘플을 항응고제로서 EDTA를 함유하는 바큐테이너(Vacutainer)™ 튜브 (벡톤-디킨슨 코포레이션(Becton-Disckinson Corp), 미국 뉴저지주) 내에 수집하고, 혈장을 위한 습윤 얼음 부착 원심분리기 상에 즉시 넣었다. 원심분리는 수집 1시간 내에 시작되었다. 모든 샘플을 96-웰 튜브 내에 넣고, 대략 -70℃에서 저장 전에 드라이 아이스 상에서 유지하였다.

[0541] 혈장에서의 화학식 (I)의 화합물의 농도의 결정

[0542] LC/MS/MS 방법을 사용하여 혈장에서의 시험 화합물의 농도를 측정하였다.

[0543] 계산

[0544] 비-구획화 약동학적 분석을 혈장 농도-시간 데이터에 대해 수행하였다. 약동학적 파라미터의 요약이 하기 표에 제시된다.

화합물	래트 CL (L/h/kg)	래트 V_{ss} (L/kg)	래트 $t_{1/2}$ (h)	개 CL (L/h/kg)	개 V_{ss} (L/kg)	개 $t_{1/2}$ (h)	시노 CL (L/h/kg)	시노 Vss (L/kg)	시노 $t_{1/2}$ (h)
화합물 24	0.05	1.8	28	0.07	1.6	22	0.24	2.7	12
화합물 38	0.08	1.8	19	0.33	1.77	7	0.21	2.1	9.5
화합물 A	0.50	1.0	2	0.25	0.8	4	0.45	1.18	2.3
화합물 B	0.43	1.4	3	0.28	1.3	6	0.42	1.59	3.4
CL: 관찰된 클리어런스; Vss: 정상 상태에서의 분포의 부피; $t_{1/2}$: 말단 반감기									

[0545]

화합물	래트 C_{max}	래트 AUC_{inf} (μM·h)	개 C_{max}	개 AUC_{inf} (μM·h)	시노 C_{max}	시노 AUC_{inf} (μM·h)
화합물 24	1.8	19	2.2	14.8	1.3	4.5
화합물 38	2.4	13	1.6	3.3	1.3	4.9
화합물 A	1.4	2.7	2.1	5	1.8	2.6
화합물 B	1.1	2.7	1.4	4.3	1.4	2.9
AUC_{inf}: t = 0부터 무한대까지의 곡선하 면적; $C_{max:}$ 최대 혈장 농도						

[0546]

[0547] 실시예 D

[0548] 시험 D. 배양된 인간 간 간세포에서의 대사 안정성

[0549] 1개 이상의 수소 대신에 삼중수소가 구조 내로 도입된 방사성표지된 시험 화합물을 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조하였다.

[0550] 방사성표지된 화합물을 풀링된 동결보존된 간세포에서 0.25 μM의 기질 농도 및 10 uCi/mL의 방사능 농도로 인큐베이션하였다. 최종 간세포 농도는 1백만개 세포/mL였다. 간세포/화합물 반응 혼합물을 pH 7.4의 인비트로그로(InVitroGRO)™ KHB 완충제 (카탈로그 # Z99074, 바이오리클레메이션IVT, 인크.(BioreclamationIVT, Inc.), 메릴랜드주 볼티모어) 중에 용해시켰다. 인큐베이션을 이중으로 수행하였다. 무세포 대조군 및 양성 대조군을 인큐베이션에 포함시켰다. 인큐베이션을 95% 공기/5% CO_2 (v/v)의 가습 분위기 하에 37℃ 인큐베이터에서 완만하게 진탕하면서 수행하였다. 분취물 (100 mL)을 0, 1, 3 및 6시간 후에 분리하고, 5% 물/95% 아세토니트릴 (v/v) 중 0.1% (v/v) TFA를 포함하는 200 mL 켄칭 용액에 첨가하였다. 샘플을 진탕기 상에 10분 동안 두고, 이어서 3000 g에서 30분 동안 원심분리하였다. 상청액의 샘플을 하기 기재된 바와 같이 디오넥스 (Dionex) HPLC/퍼킨엘머 유동 섬광 분석기 상에서 분석하였다.

[0551] 액체 크로마토그래피-방사선크로마토그래피

[0552] 정량화는 디오넥스/크로멜레온(Chromeleon) 크로마토그래피 시스템에 커플링된 라디오마틱(Radiomatic) 625TR 유동 섬광 분석기 상에서 측정된 방사성표지된 대사물 및 모 피크의 비교에 의해 행해졌다. 칼럼은 32℃에서 유지된 페노메넥스 시너지 융합 RP (150 x 4.6 mm, 4 mm)였다. 이동상 A는 99% 물/1% 아세토니트릴 (v/v) 중 0.1% (v/v) TFA로 이루어졌다. 이동상 B는 5% 물/95% 아세토니트릴 (v/v) 중 0.1% (v/v) TFA로 이루어졌다.

유량은 100 mL의 샘플 주입 부피를 사용 시 1 mL/분이었다. 구배는 하기와 같았다: 이동상 B는 47분에 걸쳐 75%로 선형으로 증가하고, 3분 동안 75%에서 유지되고, 2%으로 다시 바뀌고, 10분 동안 2%에서 유지되었다.

[0553] 대사 안전성은 시간 경과에 따라 대사물 및 모 화합물의 상대 존재비의 변화를 측정하고 그로부터 모 화합물의 소멸율을 계산함으로써 결정하였다. 안정성 데이터를 이용하여 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 예측된 인간 간 클리어런스 값을 계산하였다. 예측된 인간 간 클리어런스 값은 하기 표에 제시된다.

	예측된 인간 간 클리어런스 (L/hr/kg)
화합물 24	0.01
화합물 38	0.02
화합물 A	0.09
화합물 B	0.04

[0554]

[0555] 상기 비교 데이터로부터 하기를 추론할 수 있다:

[0556] 화합물 24는 화합물 A 및 B에 비해 HIV 항바이러스 검정에서 더 강력하다 (각각 약 9 및 약 16배 더 강력함). 화합물 24는 화합물 A 및 B에 비해 래트에서 더 긴 생체내 말단 반감기를 갖는다 (각각 약 14 및 약 9배 더 긺). 화합물 24는 화합물 A 및 B에 비해 래트에서 더 낮은 생체내 클리어런스를 갖는다 (각각 약 10 및 약 8.6배 더 낮음). 화합물 24는 화합물 A 및 B에 비해 개에서 더 긴 생체내 말단 반감기를 갖는다 (각각 약 5 및 약 4배 더 긺). 화합물 24는 화합물 A 및 B에 비해 개에서 더 낮은 생체내 클리어런스를 갖는다 (각각 약 3 및 약 4배 더 낮음). 화합물 24는 화합물 A 및 B에 비해 더 낮은 예측된 간 클리어런스를 가지면서 인간 간세포에서 더 안정하다 (각각 약 9 및 약 4배 더 안정함).

[0557] 상기 데이터는 화합물 24가 화합물 A 및 B와 비교하여 개선된 항바이러스 효력 및 개선된 약동학적 프로파일을 갖는다는 것을 입증한다 (이는 래트 및 개에서의 더 긴 반감기 및 더 낮은 예측된 인간 클리어런스에 의해 입증됨).

[0558] 추가적으로, 화합물 38은 화합물 A 및 B에 비해 HIV 항바이러스 검정에서 더 강력하다 (각각 약 4 및 약 8배 더 강력함). 화합물 38은 화합물 A 및 B에 비해 래트에서 더 긴 생체내 말단 반감기를 갖는다 (각각 약 9.5 및 약 6.3배 더 긺). 화합물 38은 화합물 A 및 B에 비해 래트에서 더 낮은 생체내 클리어런스를 갖는다 (각각 약 6.3 및 약 5.4배 더 낮음). 화합물 38은 화합물 A 및 B와 비교하여 개에서 유사한 생체내 클리어런스 및 말단 반감기를 갖는다. 화합물 38은 화합물 A 및 B에 비해 더 낮은 예측된 간 클리어런스를 가지면서 인간 간세포에서 더 안정하다 (각각 약 4.5 및 약 2배 더 안정함).

[0559] 상기 데이터는 화합물 38이 화합물 A 및 B와 비교하여 개선된 항바이러스 효력 및 개선된 약동학적 프로파일을 갖는다는 것을 입증한다 (이는 래트 및 개에서의 더 긴 반감기 및 더 낮은 예측된 인간 클리어런스에 의해 입증됨).

[0560] 관찰된 구체적인 약리학적 반응은 선택된 특정한 활성 화합물 또는 제약 담체의 존재 여부, 뿐만 아니라 제제의 유형 및 사용된 투여 방식에 따라 및 그에 의존하여 달라질 수 있고, 이러한 예상된 변경 또는 결과의 차이는 본 개시내용의 실시에 따라 고려된다.

[0561] 본원에 개시된 실시예는 본원에 개시된 화합물뿐만 아니라 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 합성을 기재한다. 본원에 기재된 개별 단계는 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 화합물의 개별 배치를 합한 다음, 후속 합성 단계에 사용할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0562] 제제 실시예

[0563] 화합물 38 (약 30 mg/kg)을 염수 중 2% 폴록사머 338 중의 수성 현탁액 (약 150 mg/mL)으로서 제제화하였다. 이어서, 이 제제를 래트에게 단일 피하 (SC) 주사로서 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 38은 단일 SC 주사로부터 paEC95를 훨씬 초과하는 혈장 농도를 > 10주 동안 유지한다. 이 데이터는 화합물 38이 연장 방출 약동학을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0564] 염수 중 2% 폴록사머 188 중의 화학식 Ib의 화합물의 현탁액 (200mg/mL)을 제조하였다. 현탁액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 4는 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 4에서 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제70일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0565] 염수 중 2% 폴록사머 188 중의 화학식 Ib의 화합물의 현탁액 (100mg/mL)을 제조하였다. 현탁액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 5는 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 5에서 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제70일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0566] 염수 중 2% 폴록사머 188 중의 화학식 Ib의 화합물의 나트륨 염의 현탁액 (200mg/mL)을 제조하였다. 현탁액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 6은 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 도 6이 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제70일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0567] NMP 중 화학식 Ib의 화합물의 용액 (100mg/mL)을 제조하였다. 용액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 7은 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 7에 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제70일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0568] NMP 중 화학식 Ib의 화합물의 용액 (200mg/ml)을 제조하였다. 용액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 8은 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 8에서 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제70일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0569] NMP 중 화학식 Ib의 화합물의 나트륨 염의 용액 (200mg/ml)을 제조하였다. 용액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 9는 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 9에서 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제70일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0570] 10% 에탄올, 12% 물, 및 78% PEG 200 중 화학식 Ib의 화합물의 용액 제제 (200mg/ml)를 제조하였다. 용액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 10은 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 10에서 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제28일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0571] 10% 에탄올, 12% 물, 및 77% PEG 중, 계내 나트륨 염을 형성하기 위한 1.2 몰 당량 NaOH와 함께 200mg/mL의 화학식 Ib를 함유하는 용액 제제가 제공된다. 대상체에게 이 제제를 6mg/kg으로 경구로 투여하였다. 1.2 몰 당량 NaOH와 함께 10% 에탄올, 12% 물, 및 7% PEG 200 중 화학식 Ib의 화합물의 용액 (200mg/ml)을 계내 나트륨 염을 형성하기 위해 제조하였다. 용액을 6mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 11은 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 11에서 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제28일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0572] 1.2 몰 당량 NaOH와 함께 10% 에탄올, 13% 물, 및 77% 글리코푸롤 중 화학식 Ib의 화합물의 용액 제제 (200 mg/mL)를 계내 나트륨 염을 형성하기 위해 제조하였다. 용액을 6 mg/kg의 용량으로 개에게 피하로 투여하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 12는 화학식 Ib의 화합물의 혈장 농도의 플롯을 시간의 함수로서 보여준다. 데이터가 도 12에서 보여주는 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물은 제28일에 측정가능한 혈장 농도를 가지며, 이는 연장 방출 약동학을 입증한다.

[0573] 경구 제제 실시예

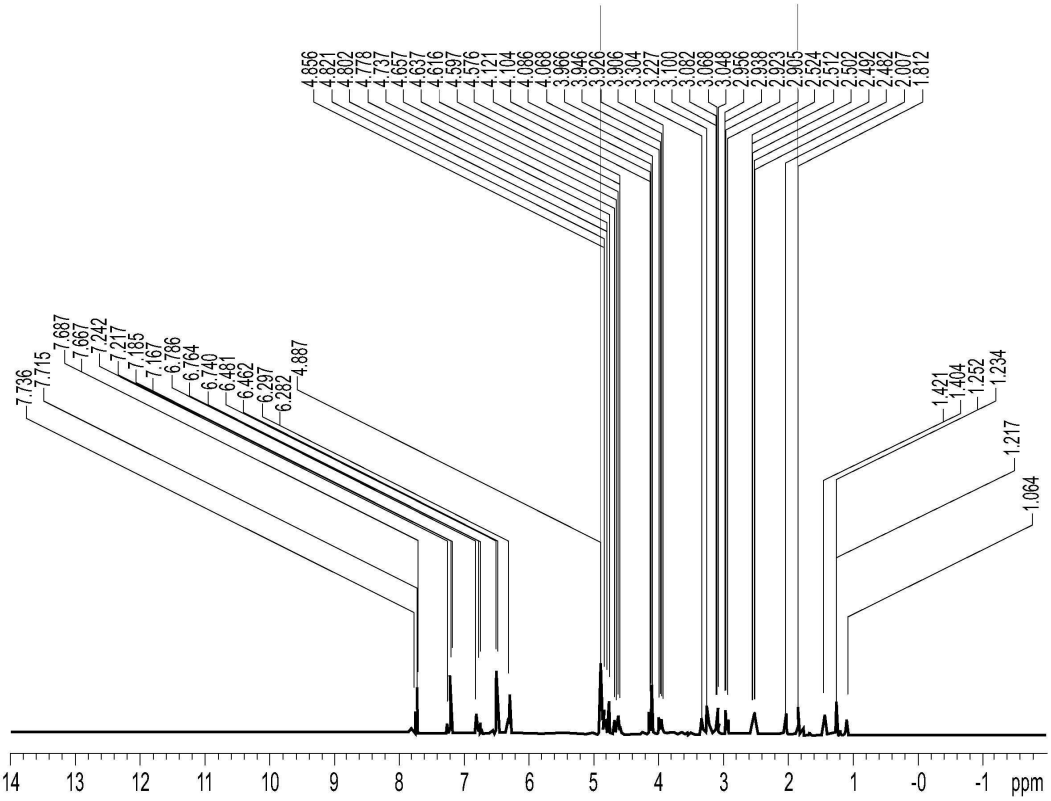
[0574] 10% 에탄올, 20% 비타민 E TPGS, 및 70% 미글리올 812 중 화학식 Ib의 화합물을 함유하는 경구 제제를 경질 젤라틴 캡슐로 제조하였다. 개에게 고정된 7.5mg 용량의 화학식 Ib의 화합물을 경구로 제공하고, 약동학적 (PK) 프로파일을 결정하였다. 도 13은 화학식 Ib의 화합물에 대한 시간 경과에 따른 혈장 농도의 변화를 보여준다.

[0575] 공개, 특허 및 특허 문헌을 포함한 모든 참고문헌은, 개별적으로 참조로 포함된 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 본 개시내용은 다양한 실시양태 및 기술에 대한 참고문헌을 제공한다. 그러나, 본 개시내용의 취지

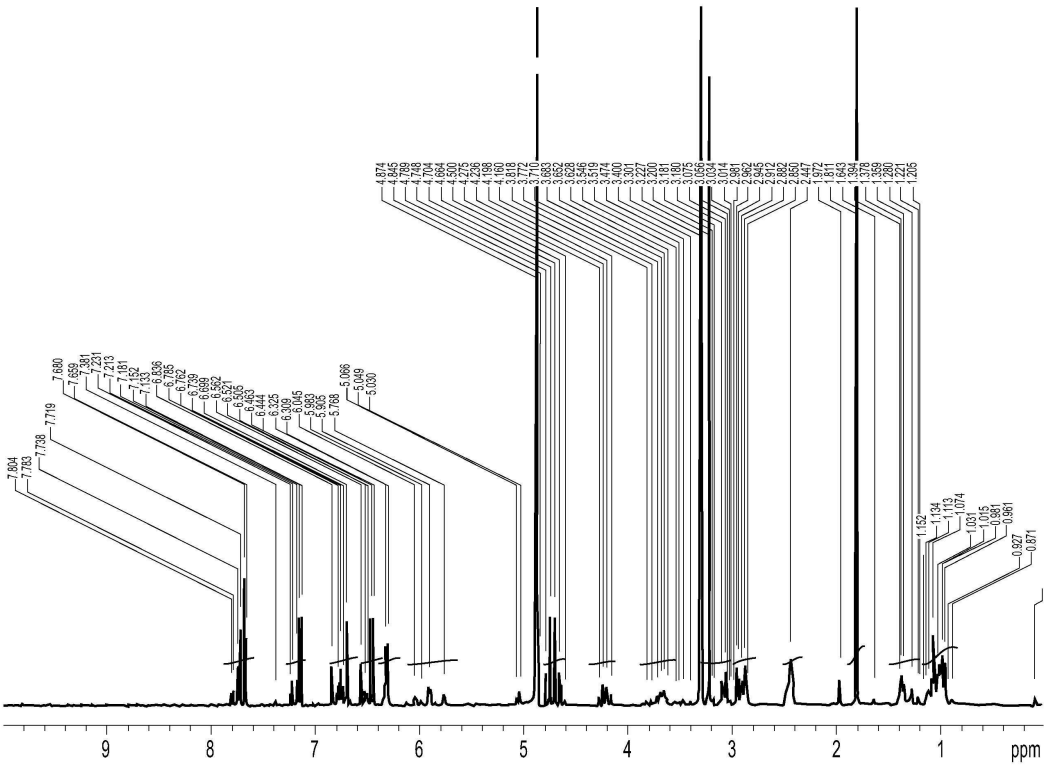
및 범주 내에 유지되면서 많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

도면

도면1

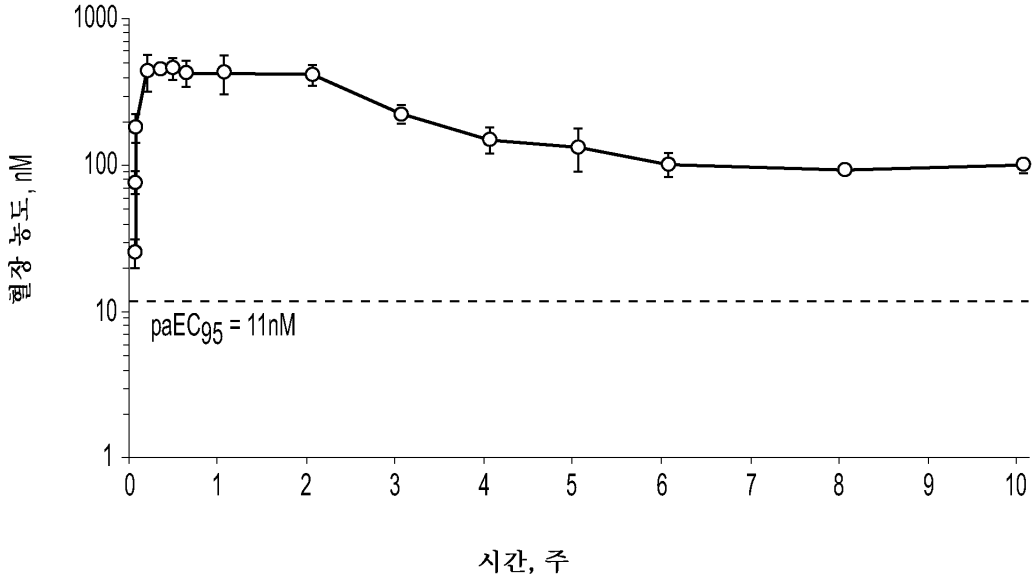


도면2



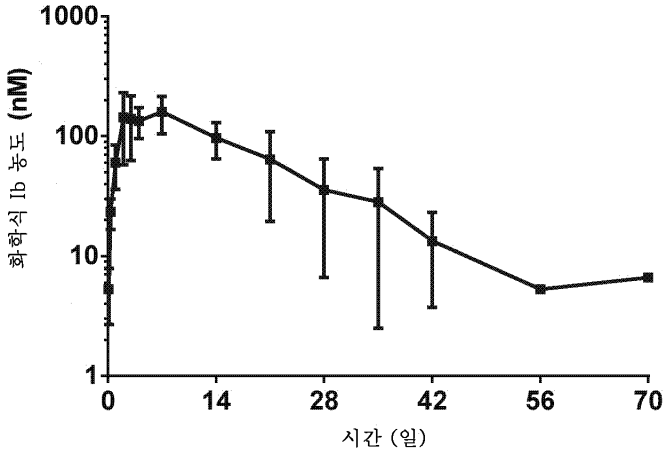
도면3

래트에서의 화합물 38의 단일 SC 주사의 PK 프로파일



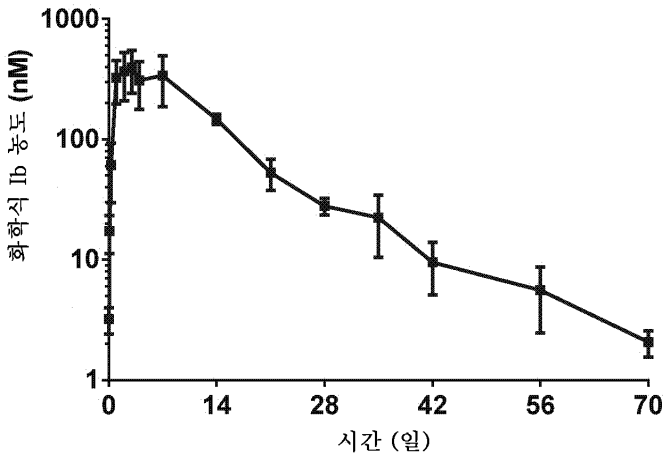
도면4

염수 제제 중 2% 폴록사머 188 중에 현탁된
200 mg/mL의 화학식 Ib 유리 산 형태의
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후 시간 경과에 따른 농도



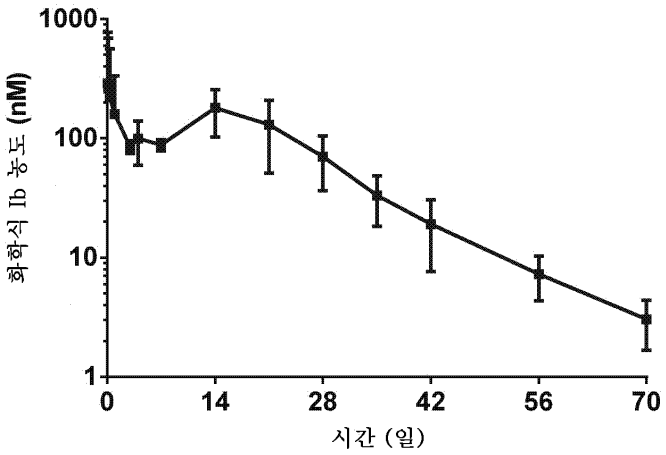
도면5

염수 제제 중 2% 폴록사머 188 중에 현탁된
100 mg/mL의 화학식 Ib 유리 산 형태의
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후 시간 경과에 따른 농도



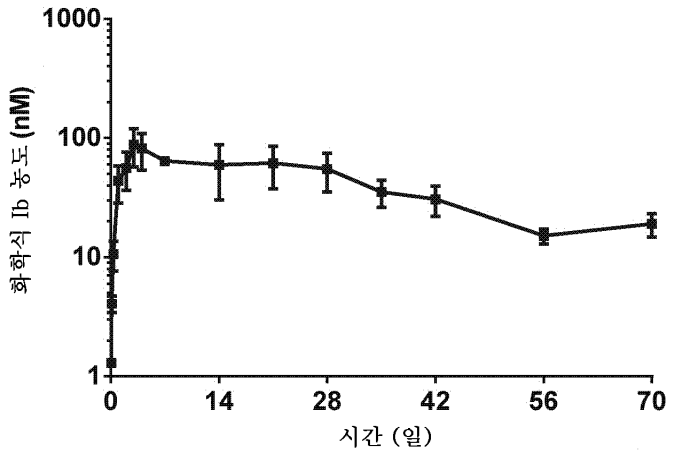
도면6

염수 제제 중 2% 폴록사머 188 중에 현탁된
200 mg/mL의 화학식 Ib, 나트륨 염 형태의,
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후 시간 경과에 따른 농도



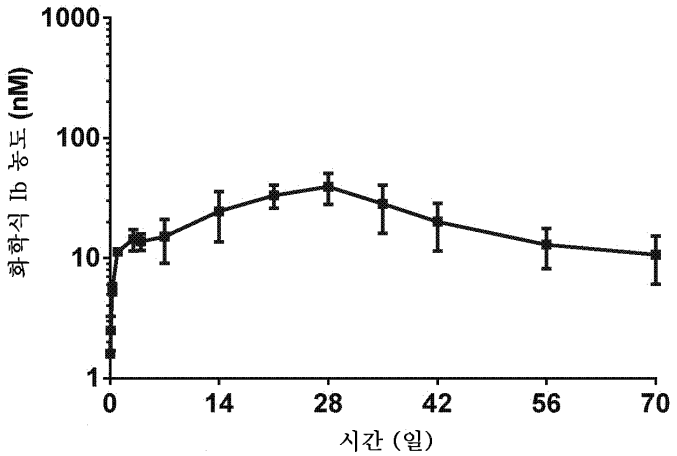
도면7

NMP 중에 용해된 100 mg/mL의 화학식 Ib, 유리 산 형태의,
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후
시간 경과에 따른 농도



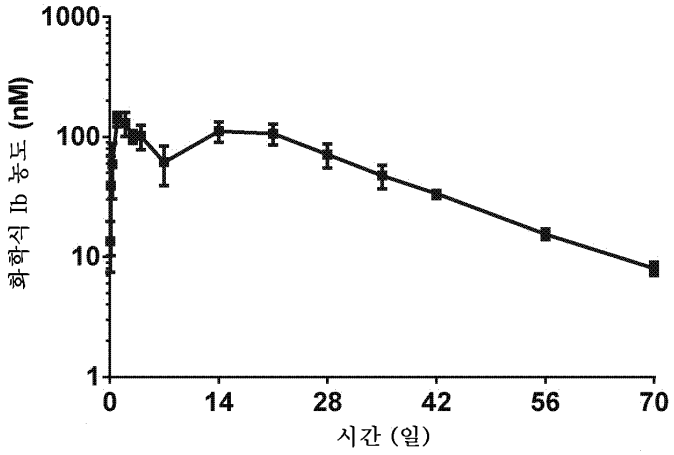
도면8

NMP 중에 용해된 200 mg/mL의 화학식 Ib, 유리 산 형태의,
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후
시간 경과에 따른 농도



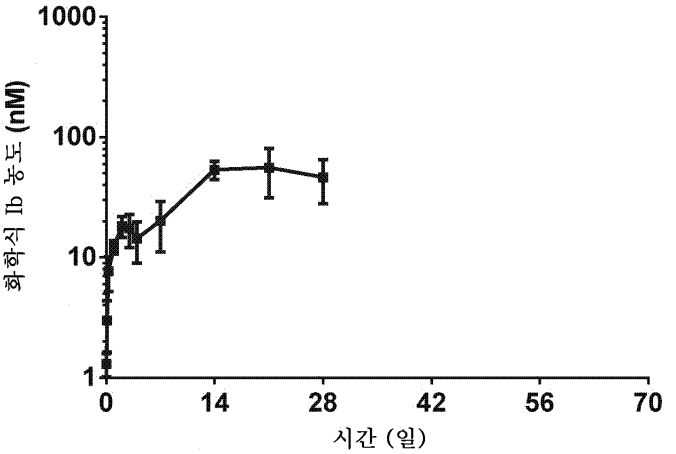
도면9

NMP 중에 용해된 200 mg/mL의 화학식 Ib, 나트륨 염 형태의,
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후
시간 경과에 따른 농도



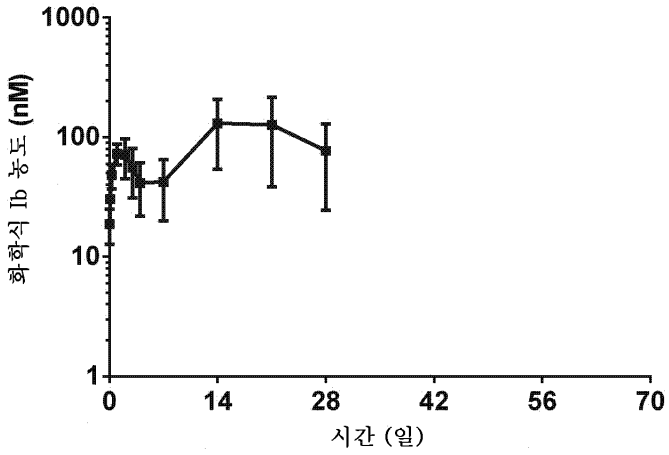
도면10

10% 에탄올, 12% 물, 및 78% PEG 200 중에 용해된
200 mg/mL의 화학식 Ib 유리 산 형태의,
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후 시간 경과에 따른 농도



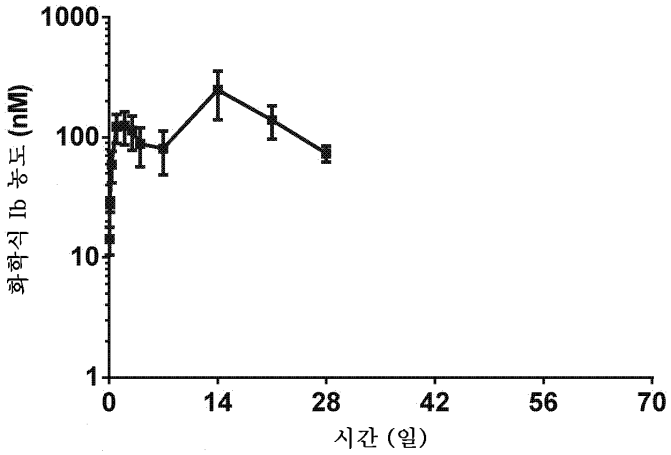
도면11

1.2 mol-eq 수산화나트륨과 함께 10% 에탄올, 12% 물,
및 77% PEG 200 중에 용해된 200 mg/mL의 화학식 Ib의,
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후 시간 경과에 따른 농도



도면12

1.2 mol-eq NaOH와 함께 10% 에탄올, 13% 물,
및 77% 글리코푸롤 중에 용해된 200 mg/mL의 화학식 Ib의,
개에서의 6mg/kg으로의 피하 투여 후 시간 경과에 따른 농도



도면13

10% 에탄올, 20% 비타민 E TPGS, 70% 미글리올 812 중에 용해된
고정된 7.5mg 경구 용량의 화학식 Ib 유리 산 형태의,
개에서의 경구 투여 후 시간 경과에 따른 농도

