



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년11월16일
(11) 등록번호 10-0994759
(24) 등록일자 2010년11월10일

(51) Int. Cl.

C07D 493/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7001812
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년08월14일
심사청구일자 2008년02월21일
(85) 번역문제출일자 2005년01월31일
(65) 공개번호 10-2005-0042141
(43) 공개일자 2005년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/050379
(87) 국제공개번호 WO 2004/016619
국제공개일자 2004년02월26일

(30) 우선권주장
02078384.1 2002년08월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌
WO199965870 A2
WO199622287 A1
WO200172708 A1

전체 청구항 수 : 총 10 항

(73) 특허권자

티보텍 파마슈티컬즈

아일랜드 코 코크 리틀 아일랜드 이스트게이트
이스트게이트 빌리지

(72) 발명자

타호리, 압델라

벨기에 베-1070 안데르레크트 튀에 마우리스 알베
르트 라스킨 30

위계린크 피에트 톰 버트 파울

벨기에 베-2840 테르하겐 카르디날 카르디진스트
라트 29

(74) 대리인

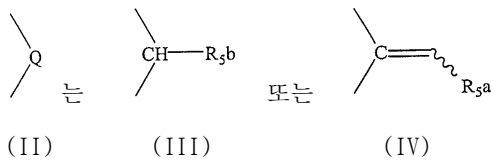
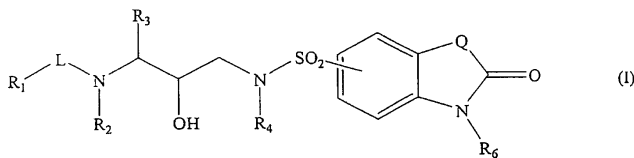
최규팔, 이은선

심사관 : 강제환

(54) 광역스펙트럼의 치환된 옥신들 설펜아미드 H I V 프로테아제 저해제

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)을 갖는 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 입체이성체 형태, 라세미 혼합물, 프로드럭, 에스테르 및 대사물에 관한 것이다.

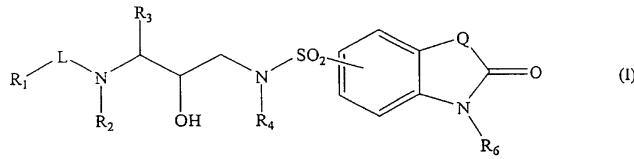


여기에서 R₁ 및 R₈ 각각은 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²이고; R₁은 또한 화학식 (R_{11a}R_{11b})NC(R_{10a}R_{10b})CR₉-의 라디칼일 수 있으며; t는 0, 1 또는 2이고; R₂는 H 또는 C₁₋₆알킬이며; L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-, -NR₈-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂ 이고; R₃는 C₁₋₆알킬, 아릴, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, 또는 아릴C₁₋₄알킬이며; R₄는 H, C₁₋₄알킬OC(=O), 카복실, 아미노C(=O), 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노C(=O), C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 또는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이고; 화학식 (II)는 화학식 (III) 또는 화학식 (IV)이며; R_{5a} 및 R_{5b}는 C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₇사이클로알킬 또는 하나 이상의 원자 상에서 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이고; R_{5a} 및 R_{5b}는 또한 수소, 아릴, Het¹, Het²일 수 있으며; R₆는 수소 또는 하나 이상의 탄소 원자 상에서 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이다. 이는 추가로 광역스펙트럼의 HIV 프로테아제 저해제로서의 그의 용도, 그의 제조 방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물 및 진단 키트에 관한 것이다. 이는 또한 다른 항-레트로바이러스 제제와 그의 배합물, 및 참조 화합물 또는 시약으로서의 그의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

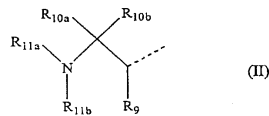
화학식 (I)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 입체이성체 형태, 라세미 혼합물 또는 에스테르:



여기에서,

R₁ 및 R₈은, 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₆알킬, 아릴, Het¹, Het¹C₁₋₆알킬, Het², Het²C₁₋₆알킬이고 ;

R¹은 또한 화학식 (II)의 라디칼일 수 있으며,



여기에서,

R₉, R_{10a} 및 R_{10b}는, 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 또는 비치환되거나 아릴, Het¹, Het², C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, 아미노설포닐, C₁₋₄알킬S(O)_t, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 또는 비치환 또는 모노- 또는 디치환된 아미노(여기에서 치환체는 C₁₋₆알킬, 아릴, 아릴C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)로 치환된 C₁₋₆알킬이고 ; 여기에서, R₉, R_{10a} 및 그들이 결합되는 탄소 원자는 C₃₋₇사이클로알킬 라디칼을 형성할 수 있으며; 여기에서 L이 -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)- 또는 -NR₈-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-이면, R₉는 또한 옥소일 수 있고;

R_{11a}는 수소, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, 비치환 또는 모노- 또는 디치환된 아미노카보닐, 비치환 또는 모노- 또는 디치환된 아미노C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 아릴옥시카보닐, Het¹ 옥시카보닐, Het² 옥시카보닐, 아릴옥시카보닐C₁₋₄알킬, 아릴C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₁₋₄알킬카보닐, C₃₋₇사이클로알킬카보닐, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₃₋₇사이클로알킬카보닐옥시, 카복실C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬카보닐옥시, 아릴C₁₋₄알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, Het¹카보닐, Het¹카보닐옥시, Het¹C₁₋₄알킬옥시카보닐, Het²카보닐옥시, Het²C₁₋₄알킬카보닐옥시, Het²C₁₋₄알킬옥시카보닐옥시, 또는 비치환되거나 아릴, 아릴옥시, Het² 또는 하이드록시로 치환된 C₁₋₆알킬이고; 여기에서, 아미노 그룹 상의 치환체는 C₁₋₆알킬, 아릴, 아릴C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며;

R_{11b}는 수소, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, Het¹, Het², 또는 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, C₁₋₄알킬S(=O)_t, 아릴, C₃₋₇사이클로알킬, Het¹, Het², 비치환 또는 모노- 또는 디치환된 아미노(여기

에서 치환체는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아릴C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)로 치환된 C₁₋₆알킬이며;

여기에서 R_{11b}는 설포닐 그룹을 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있고;

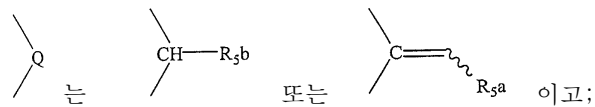
t는 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

R₂는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며 ;

L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-, -NR₈-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂이고, 여기에서 C(=O) 그룹 또는 S(=O)₂ 그룹은 NR₂ 부위에 결합되며 ; 여기에서 각각 독립적으로 C₁₋₆알칸디일 부위는 비치환되거나 하이드록시, 아릴, Het¹ 또는 Het²로 치환될 수 있으며 ;

R₃는 C₁₋₆알킬, 아릴, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, 또는 아릴C₁₋₄알킬이고 ;

R₄는 수소, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 또는 비치환되거나 아릴, Het¹, Het², C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, 아미노설포닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노설포닐, C₁₋₄알킬S(=O)_t, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 또는 비치환 또는 모노- 또는 디치환된 아미노(여기에서, 치환체는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아릴C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁₋₆알킬이며;



R_{5a} 및 R_{5b}는, 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²로부터 선택되며 ; 여기에서 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 또는 C₃₋₇사이클로알킬로부터 선택된 각각의 치환체는 비치환되거나 하나 이상의 탄소 원자 상에서 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, 카복실, 옥소, 머캅토, 할로젠, 시아노젠, 니트로, C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 아릴, C₃₋₇사이클로알킬, Het¹, Het², C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 치환되고 ;

R₆은 수소, 또는 비치환되거나 하나 이상의 탄소 원자 상에서 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, 머캅토, 옥소, 시아노젠, 니트로, 할로젠, 카복실C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된 C₁₋₆알킬이고; 여기에서 각각의 C₁₋₄알킬은 비치환되거나 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, 머캅토, 옥소, 시아노젠, 니트로, 할로젠, 카복실에 의해 치환될 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R₁이 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₆알킬, 아릴, Het¹, Het¹C₁₋₆알킬, Het², Het²C₁₋₆알킬이고 ; 여기에서 Het¹은 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 비치환되거나 하나 이상의 탄소 원자 상에서 치환된 5 내지 10 개의 환 원을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클인 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, L이 -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-인 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, R_{5a} 및 R_{5b} 는 아릴, Het¹, Het², 또는 비치환되거나 하나 이상의 원자 상에서 아미노, 하이드록시, 카복실, 옥소, 설프히드릴, 할로젠, 니트로, 시아노젠, C₁₋₄알킬, 아미노C₁₋₄알킬, 하이드록시C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐C₁₋₄알킬, 아릴, C₃₋₇사이클로알킬, Het¹ 및 Het² 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 치환된 C₁₋₆알킬로 구성되는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며 ; R₆은 수소인 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

{1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[2-옥소-3-(1H-피롤-2-일메틸렌)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(5-메틸-푸란-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(5-메틸-티오펜-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-3-{[3-(2-에틸-부틸리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-이소부틸-아미노}-2-하이드록시-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-[이소부틸-(3-이소부틸리덴-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일)-아미노]-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-3-[(3-푸란-2-일메틸렌-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일)-이소부틸-아미노]-2-하이드록시-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(4-메톡시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[2-옥소-3-(4-피리딘-2-일-벤질리덴)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(4-하이드록시-3,5-디메틸-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-이소부틸-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-3-{[3-(4-디메틸아미노-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-이소부틸-아미노}-2-하이드록시-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(1H-인돌-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-이소부틸-아미노}-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

아세트산 5-(5-{[3-(헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카보닐아미노)-2-하이드록시-4-페닐-부틸]-이소부틸-설프아미드}-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-푸란-2-일메틸 에스테르

{1-벤질-3-[3-벤질리덴-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-이소부틸-아미노}-2-하이드록시-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

{1-벤질-3-{[3-(4-디메틸아미노-3-하이드록시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰일]-이소부틸-아미노}-2-하이드록시-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

(1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(2-하이드록시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰닐]-이소부틸-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

(1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(2-메톡시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰닐]-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

(1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(4-하이드록시-3-메톡시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰닐]-이소부틸-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

(1-벤질-3-{이소부틸-[3-(5-메틸-푸란-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설폰닐]-아미노}-2-포스포노옥시-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

4-(5-{[3-(헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카보닐아미노)-2-하이드록시-4-페닐-부틸]-이소부틸-설폰아미노}-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)벤조산

인 화합물, 그의 N-옥사이드 또는 염, 또는 그의 입체이성체 형태 .

청구항 6

삭제

청구항 7

프로테아제를 저해하는 양의 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 용인되는 부형제를 포함하는,

레트로바이러스에 감염된 포유동물에서의 다-약물 내성 레트로바이러스의 프로테아제 저해용 약제학적 조성물.

청구항 8

유효량의 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 화합물의 적어도 하나 및 약제학적으로 용인되는 부형제를 포함하는,

포유동물에서의 AIDS, AIDS-관련 복합증(ARC), 점진적 일반화된 림프절병증(PGL), 또는 HIV 매개 치매 및 다발 경화증을 포함하는 레트로바이러스에 의해 야기되는 만성 중추신경계(CNS) 질병의 치료 또는 퇴치용 약제학적 조성물.

청구항 9

유효량의 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 화합물의 적어도 하나 및 약제학적으로 용인되는 부형제를 포함하는,

다-약물 내성 레트로바이러스 복제 저해용 약제학적 조성물.

청구항 10

의약으로서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 11

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는,

포유동물에서의 AIDS, AIDS-관련 복합증(ARC), 점진적 일반화된 림프절병증(PGL), 또는 HIV 매개 치매 및 다발 경화증을 포함하는 레트로바이러스에 의해 야기되는 만성 중추신경계(CNS) 질병의 치료 또는 퇴치용 약제.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 여기에서 참조로 포함되는 내용인, 2002년 8월 14일 출원된, EP 출원 EP 02078384.1의 우선권의 이익을 주장한다.

[0002] 본 발명은 치환된 옥신들 설폰아미드, 광역스펙트럼의 HIV 프로테아제 저해제로서의 그의 용도, 그의 제조 방법

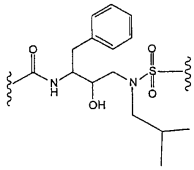
및 그를 포함하는 약제학적 조성물 및 진단 키트에 관한 것이다. 본 발명은 다른 항-레트로바이러스 제제와 본지환된 옥신들 설펜아미드의 배합물에 관한 것이다. 이는 추가로 분석에 있어서 참조 화합물 또는 시약으로서의 그들의 용도에 관련된다.

배경 기술

- [0003] 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)을 일으키는 바이러스는 T-림프구 바이러스 III(HTLV-III) 또는 림프절병증-관련 바이러스(LAV) 또는 AIDS-관련 바이러스(ARV)또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)를 포함한, 상이한 이름으로 알려져있다. 지금까지, 뚜렷한 2종, 즉, HIV-1 및 HIV-2가 동정되었다. 이하에서, HIV는 일반적으로 이 바이러스들을 가리키는 것으로 사용될 것이다.
- [0004] 레트로바이러스의 라이프 싸이클 중 중요한 경로의 하나는 아스파틱 프로테아제에 의한 폴리프로테인 전구체의 가공이다. 예를 들어, HIV 바이러스를 갖는 gag-pol 단백질은 HIV 프로테아제에 의해 가공된다. 아스파틱 프로테아제에 의한 전구체 단백질의 정확한 가공이 전염성 비리온의 조립에 필요하므로, 아스파틱 프로테아제를 항바이러스 요법을 대한 매력적인 표적으로 만든다. 특히 HIV 치료에 있어서, HIV 프로테아제는 매력적인 표적이다.
- [0005] HIV 프로테아제 저해제(protease inhibitors, PIs)는 일반적으로 예를 들어, 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTIs), 비-뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NNRTIs)또는 다른 프로테아제 저해제와 같은 다른 항-HIV 화합물과 배합하여 AIDS 환자에게 투여된다. 이들 항바이러스제가 매우 유용하다는 사실에도 불구하고, 그들은 공통적인 제한, 즉, HIV 바이러스 내의 표적 효소가 돌연변이되어 공지된 약물이 덜 효과적이거나 심지어 이들 돌연변이 HIV 바이러스에 대해 무용할 수 있다는 제한을 갖는다. 또는, 다른 말로는, HIV 바이러스는 이용가능한 약물에 대한 항상-증가하는 내성을 형성한다.
- [0006] 저해제에 대한 항레트로바이러스, 특히, HIV 바이러스의 내성은 치료 실패의 주요한 원인 이다. 예를 들어, 항-HIV 배합 요법을 받는 환자들의 반은 주로 하나 이상의 약물에 대한 바이러스의 내성 때문에 치료에 완전하게 반응하지 않는다. 또한, 내성 바이러스는 새롭게 감염된 개체들로 이동하여 이들 약물-투약 받은 적 없는 환자들에 대한 엄격하게 제한된 치료를 만들어 냄을 보였다. 2003년 7월 파리에서의 국제 AIDS 회의에서, 연구자들은 유럽의 모든 새롭게 감염된 사람의 약 10%가 약물-내성 주를 갖고 있음을 발견하는 AIDS 약물에의 내성에 대한 가장 큰 연구를 발표했다. 내성의 퍼짐을 결정하는 작은 시험들이 샌프란시스코의 매우-위험한 도시 중심에서 행해졌다. 이 시험은 27 퍼센트에서 내성의 가장 높은 수준을 보였다.그러므로, 레트로바이러스 치료, 보다 특히 AIDS 치료를 위한 신규한 화합물에 대해 당업계의 필요가 있다. 당업계의 필요는 특히 야생형 HIV 바이러스에 대한 것 뿐만 아니라 증가적으로 보다 통상적인 내성 HIV 바이러스에 대해 활성인 화합물에 대해 시급하다.
- [0007] 배합 치료 요법에서 종종 투여되는 공지된 항레트로바이러스제는 언젠가는 상기 언급한 바와 같은 내성을 야기할 것이다. 이는 종종 상기 항레트로바이러스에 대해 돌연변이 HIV 바이러스에 대한 유효성을 회복하기 위해 활성 약물의 혈장 농도를 높이도록 의사를 압박할 것이다. 높은 원치않는 결과는 약물 부담을 증가시킨다. 혈장 농도를 증가시키는 것은 또한 상기 치료법과의 비-순응의 증가된 위험을 이끌 수 있다. 따라서, 광범위한 HIV 돌연변이에 대한 활성을 보이는 화합물을 갖는 것도 중요하지만, 넓은 범위의 돌연변이 HIV 주에 걸쳐서 돌연변이 HIV 바이러스에 대한 활성 및 야생형 HIV 바이러스에 대한 활성간의 비율(또한 배수 내성(fold resistance) 또는 FR로 정의)에 변화가 매우 작거나 없는 것이 중요하다. 그와 같이, 돌연변이 HIV 바이러스가 활성 성분에 민감할 기회는 증가할 것이므로, 장기간 동안 동일한 배합 치료 요법 상에 머무를 것이다.
- [0008] 야생형 및 넓은 다양성의 돌연변이에 대한 높은 효력을 갖는 화합물을 찾는 것은 치료 수준이 최소로 유지된다면 약물 부담이 감소될 수 있으므로 또한 중요하다. 이 약물 부담을 감소시키는 하나의 추가적인 방법은 일일 투여량, 결과적으로 복용되는 약의 수를 최소화 할 수 있는 좋은 생체이용률을 갖는 항-HIV 화합물, 즉, 유익한 약동학적 및 물질대사 측면을 갖는 화합물을 찾는 것이다.
- [0009] 항-HIV 화합물의 또다른 유익한 특성은 저해제의 혈장 단백질 결합이 그의 효력에 최소한 영향을 갖거나 또는 전혀 영향을 미치지 않는다는 것이다.
- [0010] 따라서, 배수 내성에서의 매우 적은 변화를 갖는 HIV 바이러스의 돌연변이의 광역 스펙트럼과 싸울 수 있는 프로테아제 저해제에 대한 높은 의학적 필요가 있다.
- [0011] 좋은 생체 이용률을 갖고 혈장 단백질 결합에 기인하여 그의 효력에 작은 영향을 미치거나 영향을 미치지 않는 이들 프로테아제 저해제는 추가적인 이점을 갖는다.

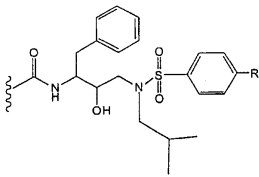
[0012] 지금까지, 여러 프로테아제 저해제가 판매되거나 개발되었다.

[0013] 하나의 특정한 코어 구조(하기 묘사된)가 WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 및 WO 97/18205와 같은 많은 참고문헌에서 개시된 바 있다. 여기에서 개시된 화합물은 레트로바이러스 프로테아제 저해제로서 개시되었다.



[0014]

[0015] WO 99/67254는 다중약물 내성 레트로바이러스 프로테아제를 저해할 수 있는 4-치환된-페닐 설포나미드를 개시한다.

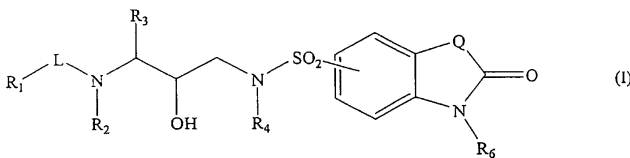


[0016]

[0017] 본 발명의 치환된 옥신돌 설포나미드는 유익한 약동학적 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 그들은 야생형 HIV 바이러스에 대해 활성일 뿐만 아니라, 공지된 프로테아제 저해제에 대해 내성을 나타내는 다양한 돌연변이 HIV 바이러스에 대한 광역스펙트럼의 활성을 보인다.

발명의 상세한 설명

[0018] 본 발명은 화학식 (I)의 치환된 옥신돌 프로테아제 저해제, 그의 N-옥사이드, 염, 입체이성체 형태, 라세미 혼합물, 프로드럭, 에스테르 및 대사물에 관한 것이다.

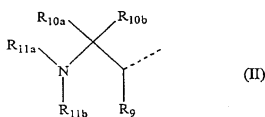


[0019]

[0020] 여기에서,

[0021] R₁ 및 R₈은, 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₆알킬, 아릴, Het¹, Het¹C₁₋₆알킬, Het², Het²C₁₋₆알킬이고 ;

[0022] R¹은 또한 화학식 (II)의 라디칼일 수 있으며,



[0023]

[0024] 여기에서,

[0025] R₉, R_{10a} 및 R_{10b}는, 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알킬닐 또는 아릴, Het¹, Het², C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, 아미노설포닐, C₁₋₄알킬S(O)_t, 하이드록시, 시아노, 할로젠 또는 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노(여기에서 치환체는 C₁₋₆알킬, 아릴, 아릴 C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이고 ; 여기에서, R₉, R_{10a} 및 그들이 결합되는 탄소 원자는 C₃₋₇사이클

로알킬 라디칼을 형성할 수 있으며; 여기에서 L이 -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)- 또는 NR₈-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-이면, R₉는 또한 옥소일 수 있고;

[0026] R_{11a}는 수소, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노카보닐, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 아릴옥시카보닐, Het¹ 옥시카보닐, Het² 옥시카보닐, 아릴옥시카보닐C₁₋₄알킬, 아릴C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₁₋₄알킬카보닐, C₃₋₇ 사이클로알킬카보닐, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₃₋₇사이클로알킬카보닐옥시, 카복실C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬카보닐옥시, 아릴C₁₋₄알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, Het¹카보닐, Het¹카보닐옥시, Het¹C₁₋₄알킬옥시카보닐, Het²카보닐옥시, Het²C₁₋₄알킬카보닐옥시, Het²C₁₋₄알킬옥시카보닐옥시 또는 아릴, 아릴옥시, Het² 또는 하이드록시로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이고; 여기에서, 아미노 그룹 상의 치환체는 C₁₋₆알킬, 아릴, 아릴C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택되며;

[0027] R_{11b}는 수소, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 아릴, Het¹, Het² 또는 할로젠, 하이드록시, C₁₋₄알킬 S(=O)_t, 아릴, C₃₋₇사이클로알킬, Het¹, Het², 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노(여기에서 치환체는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아릴C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)이며;

[0028] 여기에서 R_{11b}는 설포닐 그룹을 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있고;

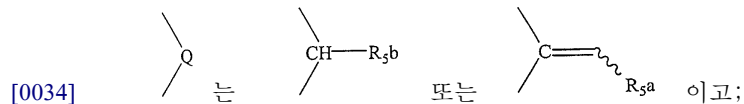
[0029] t는 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

[0030] R₂는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며 ;

[0031] L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-, -NR₈-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂이고, 여기에서 C(=O) 그룹 또는 S(=O)₂ 그룹은 NR₂ 부위에 결합되며 ; 여기에서 각각 독립적으로 C₁₋₆알칸디일 부위는 하이드록시, 아릴, Het¹ 또는 Het²로 임의로 치환될 수 있으며 ;

[0032] R₃는 C₁₋₆알킬, 아릴, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, 또는 아릴C₁₋₄알킬이고 ;

[0033] R₄는 수소, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 또는 아릴, Het¹, Het², C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 카복실, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노카보닐, 아미노설포닐, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노설포닐, C₁₋₄알킬S(=O)_t, 하이드록시, 시아노, 할로젠 또는 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노(여기에서, 치환체는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아릴C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₄알킬, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄알킬 및 Het²C₁₋₄알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다)로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이며;



[0035] R_{5a} 및 R_{5b}는, 각각 독립적으로, 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²로부터 선택되며 ; 여기에서 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐 또는 C₃₋₇사이클로알킬로부터 선택된 각각의 치환체는 하나 이상의 탄소 원자 상에서 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, 카복실, 옥소, 머캅토, 할로젠, 시아노젠, 니트로, C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, 아릴, C₃₋₇사이

클로알킬, Het¹, Het², C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 임의로 치환되고 ;

[0036] R₆은 수소 또는 하나 이상의 탄소 원자 상에서 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, 머캅토, 옥소, 시아노겐, 니트로, 할로젠, 카복실C₁₋₄알킬옥시, C₁₋₄알킬카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이고; 여기에서 각각의 C₁₋₄알킬은 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, 머캅토, 옥소, 시아노겐, 니트로, 할로젠, 카복실에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0037] 특별한 관심은 화학식 (I)의 화합물의 유리 염기, 염 또는 N-옥사이드 형태, 및 그의 입체이성체 형태에 있다.

[0038] HIV 프로테아제 효소의 돌연변이는 야생형 HIV 프로테아제의 아미노산 서열과 비교하여 그의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 돌연변이를 갖는 HIV 프로테아제 효소로 정의된다. 본 명세서를 통해 돌연변이를 나타내기 위한 목적으로, NIH's GenBank에서 서열을 찾을 수 있는 HXB2 야생형 참조 (HIV IIIB LAI 야생형)가 이용된다.

[0039] 약물에 대한 HIV 프로테아제 효소의 "민감성" 또는 다르게는 "내성"은 상업적으로 이용할 수 있는 HIV 프로테아제 저해제에 의해 결정된다. 상기 기술한 바와 같이, 현재의 상업적인 HIV 프로테아제 저해제는 환자에 있어서 HIV 바이러스의 개체에 대한 시간에 걸쳐 효력을 놓칠 수 있다. 이유는 특정한 HIV 프로테아제 저해제, HIV 바이러스의 개체의 존재의 압력하에서, 일반적으로 주로 야생형 HIV 프로테아제 효소는 동일한 HIV 프로테아제 저해제에 보다 덜 민감한 상이한 돌연변이로 돌연변이 되기 때문이다. 이러한 현상이 발생한다면 내성 돌연변이에 대해 말한다. 만일 이들 돌연변이가 특정한 HIV 프로테아제 저해제에 대해 내성일 뿐만 아니라, 다수의 다른 상업적으로 이용가능한 HIV 프로테아제 저해제에 내성이 있다면, 다중-약물 내성 HIV 프로테아제에 대해 말한다. 특정한 HIV 프로테아제 저해제에 대한 돌연변이의 내성을 표현하는 방법은 야생형 HIV 프로테아제에 대한 상기 HIV 프로테아제 저해제의 EC₅₀ 이상의 돌연변이 HIV 프로테아제에 대한 상기 HIV 프로테아제 저해제의 EC₅₀ 간의 비율을 만드는 것이다. 상기 비율을 또한 배수 내성(fold resistance)(FR)으로 칭한다.

[0040] 임상적으로 발생하는 돌연변이의 다수는 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르 및 넬피나비르와 같은 상업적으로 이용가능한 HIV 프로테아제 저해제에 대해 100 배 이상의 배수 내성을 갖는다. HIV 프로테아제 효소의 임상적으로 관련된 돌연변이는 코돈 위치 10, 71 및/또는 84에서의 돌연변이에 의해 특징지어질 수 있다. 그러한 임상적으로 관련된 돌연변이 HIV 프로테아제의 예는 표 2에 나열되어 있다.

[0041] 본 발명의 화합물은 적어도 하나 및 여러 경우에서 임상적으로 관련된 넓은 범위의 돌연변이 HIV 프로테아제에 대해 0.01 내지 100의 범위의 배수 내성을 보인다. 화학식 (I)의 화합물의 특정한 그룹은 적어도 하나의 돌연변이 HIV 프로테아제에 대해 0.1 내지 100의 범위, 적합하게는 0.1 내지 50의 범위, 보다 적합하게는 0.1 내지 30의 범위의 배수 내성을 보이는 이들 화학식 (I)의 화합물이다. 특히 관심있는 것은 적어도 하나의 돌연변이 HIV 프로테아제에 대해 0.1 내지 20의 범위의 배수 내성을 보이는 화학식 (I)의 화합물이며, 보다 더 관심있는 것은 적어도 하나의 돌연변이 HIV 프로테아제에 대해 0.1 내지 10의 범위의 배수 내성을 보이는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.

[0042] 따라서, 본 발명은 돌연변이 HIV 프로테아제, 특히 다-약물 내성 돌연변이 HIV 프로테아제를 갖는 HIV 바이러스의 복제를 저해하기 위해 유용한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 이는 또한 HIV 바이러스의 프로테아제가 돌연변이인, 특히 다-약물 내성 돌연변이 HIV 프로테아제인 HIV 바이러스 감염과 관련된 질환을 치료 또는 퇴치하기 위해 유용한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0043] 다시 말하면, 본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물로 포유동물에서 돌연변이 HIV 프로테아제를 접촉시키는 것을 포함하는, 돌연변이 HIV 프로테아제로 감염된 포유동물에서 돌연변이 HIV 프로테아제, 특히 다-약물 내성 돌연변이 HIV 프로테아제를 저해하는 방법에 관한 것이다.

[0044] 본 발명은 또한 포유동물에서 돌연변이 HIV 프로테아제를 갖는 HIV 바이러스를 유효량의 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유 동물에서 돌연변이 HIV 프로테아제, 특히 다-약물 내성 돌연변이 HIV 프로테아제를 갖는 HIV 바이러스의 복제를 저해하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 포유동물을 감염시키는 HIV 바이러스의 프로테아제가 돌연변이인 HIV 바이러스를 유효량의 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, HIV 바이러스의 프로테아제가 돌연변이, 특히 다-약물 내성 돌연변이 HIV 프로테아제인, HIV 바이러스 감

염과 관련된 포유동물의 질환을 치료 또는 퇴치하는 방법에 관한 것이다.

- [0045] 특히 관심있는 것은 돌연변이 HIV 프로테아제 아미노산 위치 10, 71 또는 84 중 적어도 하나에서 또는 이들 위치 중 두 개 중의 최소 배합 또는 셋 모두의 최소 배합에서 적어도 돌연변이를 갖는 돌연변이 HIV 프로테아제로 감염된 개체의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 사용될 수 있는 본 발명의 화합물이다.
- [0046] 본 화합물에서 발생하는 기본 질소는 예를 들어, 저급 알킬 할라이드, 디알킬 설페이트, 장쇄 할라이드 및 아르 알킬 할라이드를 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 시약으로 4급화될 수 있다.
- [0047] 용어 "치환된"이 화학식 (I)의 화합물을 정의함에 있어 언제 사용던 간에, 이는 "치환된"이 사용되는 표현 중에 표시되는 원자 상의 하나 이상의 수소가 표시된 그룹으로부터 선택된 것으로 대체되며, 단, 표시된 원자의 보통 결합가를 초과하지 않으며 치환이 안정한 화합물, 즉, 반응 혼합물 및 치료제로의 제제화로부터의 유용한 순도로 분리를 견뎌내기에 충분히 강한 화합물을 만들어내는 것을 의미한다.
- [0048] 그룹 또는 그룹의 일부로서 여기에서 사용된, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도에 대한 일반명이다.
- [0049] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 " C_{1-4} 알킬"은 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 2-메틸-프로필 등과 같은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 정의한다.
- [0050] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 " C_{1-6} 알킬"은 C_{1-4} 알킬 및 펜틸, 헥실, 2-메틸부틸, 3-메틸펜틸 등과 같은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 정의한다.
- [0051] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 " C_{2-6} 알칸디일"은 예를 들어, 메틸렌, 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 부탄-1,4-디일, 펜탄-1,5-디일, 헥산-1,6-디일, 2-메틸부탄-1,4-디일, 3-메틸펜탄-1,5-디일 등과 같은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 2가의 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 정의한다.
- [0052] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 " C_{2-6} 알케닐"은 예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등과 같은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 탄화수소 라디칼을 정의한다.
- [0053] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 " C_{2-6} 알키닐"은 예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐과 같은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 라디칼을 정의한다.
- [0054] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 " C_{3-7} 사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헥틸의 일반명이다.
- [0055] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 "아릴"은 C_{1-6} 알킬, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 할로젠, 하이드록시, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노, 니트로, 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 카복실, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐옥시 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시카보닐 C_{2-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, Het¹, Het², 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노카보닐, 메틸티오, 메틸설포닐, 및 C_{1-6} 알킬, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 할로젠, 하이드록시, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노, 니트로, 시아노, 할로 C_{1-6} 알킬, 카복실, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{3-7} 사이클로알킬, Het¹, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노카보닐, 메틸티오 및 메틸설포닐로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 페닐 및 나프틸(여기에서, 여기에서 임의의 아미노기 상의 선택적 치환기는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬옥시-A-, Het¹-A-, Het¹C₁₋₆알킬, Het¹C₁₋₆알킬-A-, Het¹옥시-A-, Het¹옥시C₁₋₄알킬-A-, 페닐-A-, 페닐-옥시-A-, 페닐옥시C₁₋₄알킬-A-, 페닐C₁₋₆알킬-A-, C_{1-6} 알킬옥시카보닐-아미노-A-, 아미노-A-, 아미노 C_{1-6} 알킬 및 아미노C₁₋₆알킬-A-로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 아미노 그룹은 임의로 C_{1-4} 알킬로 모노- 또는 가능한 경우 디-치환될 수 있으며, 여기에서 A는 C_{1-6} 알칸디일, -C(=O)-,

-C(=S)-, -S(=O)₂-, C₁₋₆알칸디일-C(=O)-, C₁₋₆알칸디일-C(=S)- 또는 C₁₋₆알칸디일-S(=O)₂-로 정의되며, 여기에서 질소 원자에의 A의 결합점은 상기 그룹을 포함하는 이들 부분 중의 C₁₋₆알칸디일 그룹이다) 을 포함하는 것을 의미한다.

[0056] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 "할로C₁₋₆알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자, 바람직하게는 클로로 또는 플루오로 원자, 보다 바람직하게는 플루오로 원자로 치환된 C₁₋₆알킬을 정의한다.

[0057] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 "하이드록시C₁₋₆알킬"은 하나 이상의 하이드록시 부위로 치환된 C₁₋₆알킬을 정의한다.

[0058] 그룹 또는 그룹의 일부로서 용어 "Het¹"은 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 환 원을 포함하고, 하나 이상의 탄소 원자 상에서 C₁₋₆알킬, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로겐, 하이드록시, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노, 니트로, 시아노, 할로C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 카복실, C₁₋₆알콕시카보닐일, C₁₋₆알킬카보닐옥시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시카보닐C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노카보닐, 메틸티오, 메틸설포닐, 아릴 및 3 내지 14 개의 환 원을 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로사이클에 의해 임의로 치환된, 3 내지 14 개의 환 원, 바람직하게는 5 내지 10개의 환 원 및 보다 바람직하게는 5 내지 8 개의 환 원을 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로사이클을 정의하며, 여기에서 임의의 아미노기 상의 선택적 치환기는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시-A-, Het²-A-, Het²C₁₋₆알킬, Het²C₁₋₆알킬-A-, Het²옥시-A-, Het²옥시C₁₋₄알킬-A-, 페닐-A-, 페닐-옥시-A-, 페닐옥시C₁₋₄알킬-A-, 페닐C₁₋₆알킬-A-, C₁₋₆알킬옥시카보닐-아미노-A-, 아미노-A-, 아미노C₁₋₆알킬 및 아미노C₁₋₆알킬-A-로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 아미노 그룹은 임의로 C₁₋₄알킬로 모노- 또는 가능한 경우 디-치환될 수 있으며, 여기에서 A는 상기 정의한 바와 같다.

[0059] 용어 "Het²"은 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 환 원을 포함하고, 하나 이상의 탄소 원자 상에서 C₁₋₆알킬, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 할로겐, 하이드록시, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노, 니트로, 시아노, 할로C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 카복실, C₁₋₆알콕시카보닐일, C₁₋₆알킬카보닐옥시C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시카보닐C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노카보닐, 메틸티오, 메틸설포닐, 아릴, Het¹ 및 3 내지 14 개의 환 원을 갖는 방향족 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로사이클에 의해 임의로 치환된, 3 내지 14 개의 환 원, 바람직하게는 5 내지 10개의 환 원 및 보다 바람직하게는 5 내지 6 개의 환 원을 갖는 방향족 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로사이클을 정의하며, 여기에서 임의의 아미노기 상의 선택적 치환기는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시-A-, Het¹-A-, Het¹C₁₋₆알킬, Het¹C₁₋₆알킬-A-, Het¹옥시-A-, Het¹옥시C₁₋₄알킬-A-, 페닐-A-, 페닐-옥시-A-, 페닐옥시C₁₋₄알킬-A-, 페닐C₁₋₆알킬-A-, C₁₋₆알킬옥시카보닐-아미노-A-, 아미노-A-, 아미노C₁₋₆알킬 및 아미노C₁₋₆알킬-A-로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 각각의 아미노 그룹은 임의로 C₁₋₄알킬로 모노- 또는 가능한 경우 디-치환될 수 있으며, 여기에서 A는 상기 정의한 바와 같다.

[0060] 여기에서 사용된, 용어 (=O)는 그것이 결합되는 탄소 원자와 함께 카보닐 부위를 형성한다. 용어 (=O)는 그것이 결합되는 황 원자와 함께 설포사이드를 형성한다. 용어 (=O)₂는 그것이 결합되는 황 원자와 함께 설포닐을 형성한다.

[0061] 여기에서 사용된, 용어 (=S)는 그것이 결합된 탄소 원자와 함께 티오카보닐 부위를 형성한다.

[0062] 이전에서 여기에서 사용된, 용어 "하나 이상의"는 적당한 경우, 바람직하게는, 하나, 둘 또는 셋 치환되는 모든 이용가능한 C-원자의 가능성을 포함한다.

[0063] 임의의 변화가(예컨대 할로겐 또는 C₁₋₄알킬) 임의의 구성 내에서 하나 이상 발생할 때, 각각의 정의는 독립적이

다.

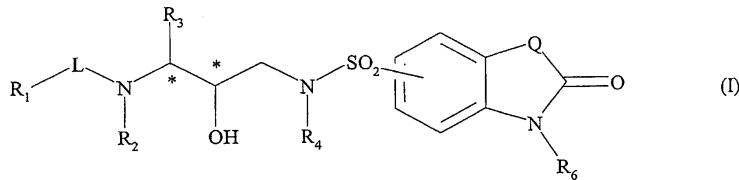
- [0064] 여기에서 사용된 용어 "프로-드럭"은 에스테르, 아마이드 및 포스페이트와 같은 약제학적으로 허용되는 유도체로, 생체내에서 유도체의 생체전환산물이 활성 약물이 되는 것이다. 프로-드럭을 일반적으로 기술한 Goodman 및 Gilman에 의한 참고문헌(The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed, McGraw- Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15)이 여기에 포함되었다. 본 발명의 조성물 내에 포함된 성분의 프로-드럭은 상기 성분 내에 존재하는 기능적 그룹을 통상적인 조작 내에서 또는 생체 내에서 근원 성분에 변형을 부착하는 방식으로 수정함으로써 제조될 수 있다.
- [0065] 프로-드럭의 전형적인 예는 여기에서 참고자료로 모두 포함하고 있는, 예를 들어, WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 및 WO 99/33792에서 기술하고 있다.
- [0066] 프로-드럭은 개선된 수용성, 증가된 생체이용율에 의해 특징지워지며, 생체 내에서 활성 저해제로 재빨리 대사된다.
- [0067] 치료적 사용을 위하여, 본 발명에 따른 배합물 내에 포함된 성분의 염은, 여기에서 반대이온(counterion)이 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 것이다. 그러나, 약제학적으로 허용되지 않는 반대 이온 또한, 예를 들어 화학식 (I)의 약제학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에 있어서 사용을 찾을 수 있다. 약제학적으로 허용되거나 그렇지 않거나 모든 염은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0068] 본 발명의 화합물이 형성하는 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 용인되는 부가염은 예를 들어, 할로겐화수소산과 같은 무기산, 예로써, 하이드로클로로산, 하이드로브롬산; 황산; 헤미설퍼릭산; 질산; 인산 등; 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 아스파틱산, 도데실설퍼산, 헵타노산, 헥사노산, 니코틴산, 프로파노산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리실산, *p*-아미노살리실산, 파모산 등의 적합한 산을 이용하여 통상적으로 제조할 수 있다.
- [0069] 통상적으로 상기 산 부가염은 적당한 염기로 처리하여 유리 염기 형태로 전환할 수 있다.
- [0070] 산성 양자를 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 또한 적당한 유기 및 무기 염기로 처리하여 그들의 무독성 금속 또는 아민 부가 염으로 전환될 수 있다. 적당한 염기 염 형태는 예를 들어, 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리 금속 염, 예컨대 리튬, 소듐, 포타슘, 마그네슘, 칼슘 염 등, 유기 염기를 갖는 염, 예컨대 벤자틴, N-메틸, -D-글루카민, 하이드라바민 염, 및 예를 들어, 알라닌, 리신 등과 같은 아미노산을 갖는 염을 포함한다.
- [0071] 통상적으로 상기 염기 부가 염은 적당한 산으로 처리하여 유리 산 형태로 전환될 수 있다.
- [0072] 용어 "염"은 또한 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는 수화물 및 용매 부가 형태를 포함한다. 그러한 형태의 예는 예컨대, 수화물, 알콜화물 등이다.
- [0073] 본 화합물의 N-옥사이드는 하나 또는 수 개의 질소 원자가 소위 N-옥사이드로 산화된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0074] 본 화합물은 또한 그들의 투우토머 형태로 존재할 수 있다. 그러한 형태는 여기에서 기술된 화합물에서 명백하게 표시되어 있지 않더라도, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 본다.
- [0075] 용어 본 발명의 화합물의 입체화학적 이성체 형태는 본 발명의 화합물이 가질 수 있는, 상호교환가능하지 않은 다른 삼차원적 구조를 가진, 동일한 순서의 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성된 모든 가능한 화합물로 정의된다. 다른 방식으로 언급하거나 표시하지 않는다면, 여기에서의 화합물의 화학적 의미는 상기 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 입체화학적 이성체 형태를 포함한다. 상기 혼합물은 상기 화합물의 기본 분자 구조의 모든 디아스테레오머 및/또는 에난티오머를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물의 성분의 모든 입체화학적 이성체형은 순수한 형태로 또는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주되는 서로 다른 혼합물 형태로 일 수 있다.
- [0076] 여기에서 언급된 화합물 및 중간체의 순수한 입체이성체 형태는 상기 화합물 또는 중간체의 동일한 기본 분자 구조의 다른 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태가 실질적으로 없는 이성체를 정의한다. 특히 용어 "입체화학적 순수한"은 적어도 80% (즉, 하나의 이성질체 최소 90% 및 다른 가능한 이성질체 최대 10%)에서 100% (즉, 하나의 이성질체 100% 및 그 외의 이성질체는 없음)까지의 입체이성질체 과량을 가진 화합물 및 중간체, 더욱 특히, 90% 에서 100%까지의 입체이성질체 과량을 가지는 화합물 및 중간체, 더더욱 특히 94% 에서 100%까지

지의 입체이성질체 과량을 가지는, 가장 특히는 97%에서 100%까지의 입체이성질체 과량을 가지는 화합물 및 중간체를 나타낸다. 용어 "에난티오머적으로 순수한" 및 "디아스테레오머적으로 순수한"은 유사한 방식으로 이해될 것이나, 당해 혼합물의 에난티오머적 과량, 디아스테레오머적 과량 각각을 갖는 것으로 여겨진다.

[0077] 본 발명의 화합물 및 중간체의 순수한 입체이성체 형태는 당업계 공지된 방법의 적용으로 얻을 수 있다. 예를 들어, 에난티오머는 최적 활성의 산 또는 염기로 그들의 디아스테레오머 염의 선택적 결정화에 의해 서로 분리될 수 있다. 그의 예는 타르타르산, 디벤조일-타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포설포산이다. 다르게는, 에난티오머는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 기술에 의해 분리될 수 있다. 상기 순수한 입체화학적 이성체 형태는 또한 적당한 시작 물질의 상응하는 순수한 입체화학적 이성체 형태로부터 유도될 수 있으며, 단, 반응은 입체특이적으로 발생한다. 바람직하게는, 특이적 입체이성체를 평한다면, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성될 것이다. 이러한 방법은 이류케는 에난티오머적으로 순수한 시작 물질을 사용할 것이다.

[0078] 화학식 (I)의 디아스테레오머 라세미 화합물은 통상적인 방법에 의해 분리하여 얻을 수 있다. 이류케 사용될 수 있는 적당한 물리적 분리 방법은 예를 들어, 선택적 결정화 및 크로마토그래피, 예컨대 컬럼 크로마토그래피이다.

[0079] 화학식 (I)의 화합물의 화합물이 적어도 두 개의 비대칭적 중심을 함유하여, 상이한 입체이성체 형태로서 존재할 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 이러한 두 개의 비대칭적 중심은 하기 도면 중 별표(*)로 표시된다.



[0080]

[0081] 화학식 (I)의 화합물 중에 존재할 수 있는 각각의 비대칭적 중심의 절대 배위는 입체화학적 서술자 R 및 S에 의해 나타낼 수 있으며, 이 R 및 S 표시는 Pure Appl. Chem. 1976, 45,11-30에서 기술된 규칙에 상응한다. 하이드록시 그룹을 갖고 별표(*)로 표시된 탄소 원자가 바람직하게는 R 배위를 갖는다. R3 그룹을 갖고 별표(*)로 표시된 탄소 원자가 바람직하게는 S 배위를 갖는다.

[0082] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 상에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자수를 가지나 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적인 예의 방식으로 제한없이, 수소의 동위원소는 트리튬 및 듀테륨을 포함한다. 탄소의 동위원소는 C-13 및 C-14를 포함한다.

[0083] 이후 언제 사용되던간에, 용어 "화학식 (I)의 화합물", 또는 "본 화합물" 또는 유사한 용어는 일반 화학식 (I)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 입체이성체 형태, 라세미 혼합물, 프로드럭, 에스테르 및 대사물, 및 그들의 4급화된 질소 유사체를 포함하는 것으로 의미된다.

[0084] 화합물의 특정한 그룹은 하나 이상의 하기 제한이 적용되는 이들 화학식 (I)의 화합물이다:

[0085] R₁은 수소, Het¹, Het², 아릴, Het¹C₁₋₆알킬, Het²C₁₋₆알킬, 아릴C₁₋₆알킬이고 ; 보다 특히, R¹은 수소, 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 환 원을 포함하고, 임의로 치환되는 5 내지 8 개의 환 원을 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클, 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 환 원을 포함하고, 하나 이상의 탄소 원자 상에서 임의로 치환되는 5 내지 6 개의 환 원을 갖는 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 환 원을 포함하고, 하나 이상의 탄소 원자 상에서 임의로 치환되는 5 내지 6 개의 환 원을 갖는 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클로 치환된 C₁₋₆알킬이며;

[0086] R₂는 수소이고;

[0087] L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-이며, 보다 특히, L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-이며, 여기에서 C(=O) 그룹은 NR₂ 부위에 결합되고;

[0088] R₃는 아릴C₁₋₄알킬, 특히, 아릴메틸, 보다 특히 페닐메틸이며 ;

- [0089] R₄는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, 특히 아릴, Het¹, Het², C₃₋₇사이클로알킬 또는 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬이고(여기에서 치환체는 C₁₋₄알킬, 아릴, Het¹ 및 Het²로부터 각각 독립적으로 선택된다);
- [0090] Q는 >C=C-R_{5a}이고, 여기에서 R_{5a}는 아릴, Het¹, Het²이며; 여기에서 각각의상기 치환체는 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 카복실, 옥소, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐C₁₋₄알킬, Het²로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 하나 이상의 원자 상에서 임의로 치환되고; R_{5a}는 또한 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 카보닐, 옥소, 머캅토, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐로 임의로 추가로 치환되는 C₁₋₆알킬일 수 있으며; Q는 >C=C-R_{5b}이고, 여기에서 R_{5b}는 수소이며;
- [0091] R₆은 수소인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0092] 화합물의 특별한 그룹은
- [0093] R₂가 수소이고;
- [0094] L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-이며, 여기에서 C(=O) 그룹은 NR₂ 부위에 결합되고;
- [0095] R₃는 페닐메틸이며;
- [0096] R₄는 C₁₋₆알킬이고;
- [0097] Q는 >C=C-R_{5a}이며, 여기에서 R_{5a}는 Het¹, 아릴, Het²이고; 여기에서 각각의상기 치환체는 하나 이상의 원자 상에서 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 아미노C₁₋₆알킬, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, 카복실, 옥소, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 머캅토, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 임의로 치환되는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0098] 화합물의 또다른 특별한 그룹은
- [0099] R₂가 수소이고;
- [0100] L이 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-이며, 여기에서 C(=O) 그룹이 NR₂ 부위에 결합되며;
- [0101] R₃는 페닐메틸이고;
- [0102] R₄는 C₁₋₆알킬이며;
- [0103] Q는 >C=C-R_{5a}이고, 여기에서 R_{5a}는 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 아미노C₁₋₆알킬, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₄알킬, 카복실, 옥소, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 머캅토, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐C₁₋₄알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 하나 이상의 원자 상에서 임의로 치환된 아릴인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0104] 화합물의 또 다른 특별한 그룹은
- [0105] R₂가 수소이고;
- [0106] L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-이며, 여기에서 C(=O) 그룹은 NR₂ 부위에 결합되며;

- [0107] R₃는 페닐메틸이고;
- [0108] R₄는 C₁₋₆알킬이며 ;
- [0109] Q는 >C=C-R_{5b}이고, 여기에서 R_{5b}는 수소인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0110] 화합물의 또다른 흥미있는 그룹은
- [0111] R₂가 수소이고;
- [0112] L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-이며, 여기에서 C(=O) 그룹은 NR₂ 부위에 결합되고;
- [0113] R₃는 페닐메틸이며;
- [0114] R₄는 C₁₋₆알킬이고 ;
- [0115] Q는 >C=C-R_{5a}이며, 여기에서 R_{5a}는 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 아미노C₁₋₆알킬, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노C₁₋₆알킬, 카복실, 옥소, C₁₋₆알킬, 하이드록시C₁₋₆알킬, 머캅토, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₁₋₄알킬카보닐옥시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시카보닐C₁₋₄알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 하나 이상의 원자 상에서 임의로 치환된 Het₂인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0116] 또다른 특정한 그룹은
- [0117] R₂가 수소이고;
- [0118] L은 -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-CH₂-C(=O)-이며, 여기에서 C(=O) 그룹은 NR₂ 부위에 결합되며;
- [0119] R₃는 페닐메틸이고;
- [0120] R₄는 C₁₋₆알킬이며 ;
- [0121] Q는 >C=C-R_{5a}이고, 여기에서 R_{5a}는 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 카복실, 옥소, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹, Het²로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 하나 이상의 치환체 상에서 임의로 치환된 알킬인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0122] 화합물의 또다른 흥미있는 그룹은 L이 -O-C₁₋₆알칸디일-C(=O)-인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0123] 화합물의 또다른 그룹은 Q가 >C=C-R_{5a}이고, 여기에서 R_{5a}는 C₁₋₆알킬, 아릴, 또는 Het²이며 ; 각각은 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 하이드록시, C₁₋₄알킬옥시, 카복실, 옥소, 설피드릴, C₁₋₄알킬카보닐옥시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, C₃₋₇사이클로알킬, 아릴, Het¹ 및 Het²로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 하나 이상의 원자 상에서 임의로 치환되는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0124] 화합물의 또 다른 그룹은 Q가 >C-R_{5b}이고, 여기에서 R_{5b}는 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹이다.
- [0125] 화합물의 특별한 그룹은 R₁-L이 Het¹-O-C(=O), Het²-C₁₋₆알칸디일-O-C(=O), 아릴-O-C₁₋₆알칸디일-C(=O) 또는 아릴-C(=O)인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0126] 특히 관심있는 것은 R₁이 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₆알킬, 아릴, Het¹, Het¹C₁₋₆알킬, Het², Het²C₁₋₆알킬이고, 특히, R₁이 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 아릴C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₇사이클로알킬C₁₋₆알킬, 아릴, Het², Het²C₁₋₆알킬인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.

- [0127] 화합물의 흥미있는 그룹은 R^1 이 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, 아릴, Het^1 , Het^1C_{1-6} 알킬, Het^2 , Het^2C_{1-6} 알킬이고 ; 여기에서 Het^1 은 질소, 산소 또는 황로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 환 원을 포함하고 하나 이상의 환 원 상에서 임의로 치환된 5 내지 6 개의 환 원을 갖는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0128] 화합물의 바람직한 그룹은 설폰아미드 그룹이 6-위치에서 옥신들 그룹에 결합된 이들 화합물이다.
- [0129] 화합물의 적합한 그룹은 R_1 이 아릴 또는 아릴 C_{1-6} 알킬이고 ; 특히 R_1 정의의 아릴 부위가 하나 이상의 환 원 상에서 추가로 치환되고, 여기에서 각각의 치환체는 C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 할로젠, 임의로 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 임의로 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬, 니트로 및 시아노겐으로부터 독립적으로 선택되며; 바람직하게는 치환체는 메틸, 에틸, 염소, 요오드, 브롬, 하이드록시 및 시아노겐으로부터 선택되며, 특히 아릴 부위는 6 내지 12개의 환 원을 포함하고, 보다 특히 R_1 정의의 아릴 부위는 6개의 환 원을 포함하는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0130] 화합물의 적합한 그룹은 R_1 이 Het^2 또는 Het^2C_{1-6} 알킬이고, 여기에서 R_1 정의의 Het^2 는 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고; 특히 R_1 정의의 Het^2 부위는 하나 이상의 환 원 상에서 추가로 치환되며, 여기에서 각각의 치환체는 C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 할로젠, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노 및 시아노겐으로부터 독립적으로 선택되고; 바람직하게는 치환체는 메틸, 에틸, 염소, 요오드, 브롬, 하이드록시, 아미노 및 시아노겐으로부터 선택되는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0131] 화합물의 또다른 그룹은 R_1 이 Het^2 또는 Het^2C_{1-6} 알킬이고, L은 $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ 알칸디일- $C(=O)-$ 이며 ; 특히 R_1 정의의 Het^2 부위는 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 환 원을 포함하는 5 내지 6 개의 환 원을 갖는 방향족 헤테로사이클이고, 보다 특히 Het^2 부위는 질소, 산소 또는 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 둘 이상의 헤테로원자 환 원을 포함하는 5 내지 6 개의 환 원을 갖는 방향족 헤테로사이클인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0132] 화합물의 적합한 그룹은 R_1 이 Het^1 또는 Het^1C_{1-6} 알킬이고, 여기에서 R_1 정의의 Het^1 은 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고; 특히 R_1 정의의 Het^1 부위는 하나 이상의 환 원 상에서 추가로 치환되며, 여기에서 각각의 치환체는 C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 할로젠, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노 및 시아노겐으로부터 독립적으로 선택되고; 바람직하게는 치환체는 메틸, 에틸, 염소, 요오드, 브롬, 하이드록시, 아미노 및 시아노겐으로부터 선택되는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0133] 화합물의 적합한 그룹은 R_1 이 Het^1C_{1-6} 알킬, Het^1 이고, 여기에서 R_1 정의의 상기 Het^1 은 5 또는 6 개의 환 원을 갖는 모노사이클릭이고, 여기에서 Het^1 은 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고; 특히 R_1 정의의 Het^1 부위는 하나 이상의 탄소 원자 상에서 추가로 치환되고, 여기에서 각각의 치환체는 C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 할로젠, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노 및 시아노겐으로부터 독립적으로 선택되며; 바람직하게는 치환체는 메틸, 에틸, 염소, 요오드, 브롬, 하이드록시, 아미노 및 시아노겐으로부터 선택되는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0134] 화합물의 적합한 그룹은 R_1 이 Het^1 이며, 여기에서 상기 Het^1 이 7 내지 10 개의 환 원을 갖는 바이사이클릭이며, 여기에서 Het^1 은 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며; 특히 R_1 정의의 Het^1 부위는 하나 이상의 탄소 원자 상에서 추가로 치환되고, 여기에서 각각의 치환체는 C_{1-4} 알킬, 하이드록시, 할로젠, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노 및 시아노겐으로부터 독립적으로 선택되며; 바람직하게는 치환체는 메틸, 에틸, 염소, 요오드, 브롬, 하이드록시, 아미노 및 시아노겐으로부터 독립적으로 선택되고,

특히 Het¹ 부위는 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 2 이상의 헤테로원자를 포함하며; 한 측면에서 R₁은 하나의 산소 헤테로원자를 포함하는 바이사이클릭Het¹이며, L은 -O-(C=O)-으로부터 선택되고, Q는 R_{5a}를 갖는 >C=C-R_{5a}이고 R₆은 수소인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.

[0135] 화합물의 적합한 그룹은 R₁이 Het¹이고, 여기에서 상기 Het¹은 5 내지 10개의 환 원을 갖는 포화 바이사이클릭 그룹이며, 여기에서 Het¹은 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며; 특히 R₁ 정의의 Het¹ 부위는 하나 이상의 탄소 원자 상에서 추가로 치환되고, 여기에서 각각의치환체는 C₁₋₄알킬, 하이드록시, 할로젠, 임의로 모노- 또는 디치환된 아미노 및 시아노겐으로부터 독립적으로 선택되며; 바람직하게는 치환체는 메틸, 에틸, 염소, 요오드, 브롬, 하이드록시, 아미노 및 시아노겐으로부터 선택되고; 특히 Het¹은 5 내지 8개의 환 원을 포함하고; 특히 Het¹ 부위는 6 내지 8 개의 환 원을 가지며, 여기에서 Het¹은 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 2 이상의 헤테로원자를 포함하는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.

[0136] 화합물의 적합한 그룹은 R₁-L-이 비스-테트라하이드로푸란-0-C(=O)-인 이들 화합물이다.

[0137] 화합물의 흥미있는 그룹은 R₁이 G 또는 G-C₁₋₆알킬이고, 여기에서 G는 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 디옥사졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 이미다졸리노닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌일, 피리다지닐, 피리미딜, 피롤릴, 피라닐, 피리미디닐, 푸라닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 티아티아졸릴, 티오펜일, 테트라하이드로푸로푸라닐, 테트라하이드로피라노푸라닐, 벤조티오펜일, 카바졸릴, 이미다졸로닐, 옥사졸로닐, 인돌리지닐, 트리아지닐, 퀴노살리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티아모폴리닐, 피라지닐, 티에닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, β-카보리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 옥솔라닐, 디옥솔라닐, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐로부터 선택되며 ; 여기에서 G는 임의로 벤조융합되며; 여기에서 G는 하나 이상의 환 원 상에서 임의로 추가로 치환되며; 바람직하게는 G는 하나 이상의 환 원 상에서 임의로 치환된 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라졸릴, 피리미딜로부터 선택되는 이들 화학식 (I)의 화합물이다.

[0138] 흥미있는 화합물은 R₁이 헥사하이드로푸로[2,3-b]푸라닐 또는 옥사졸릴인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.

[0139] 다른 흥미있는 화합물은 R₁이 헥사하이드로푸로[2,3-b]푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴이고, L이 직접 결합된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 이들 화합물이다.

[0140] 또 다른 흥미있는 화합물은 R₁이 헥사하이드로푸로[2,3- b]푸라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리미딜, 또는 C₁₋₆알킬, 하이드록시, 아미노, 할로젠, 아미노C₁₋₄ 알킬 및 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고; L이 -O-인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 이들 화합물이다.

[0141] 또 다른 흥미있는 화합물은 R₁이 헥사하이드로푸로[2,3- b]푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥사졸릴, 또는 C₁₋₆알킬, 하이드록시, 아미노, 할로젠, 아미노C₁₋₄ 알킬 및 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고; L이 -O-가 아미드의 질소에 결합된 C₁₋₆알칸디일-0-인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 이들 화합물이다.

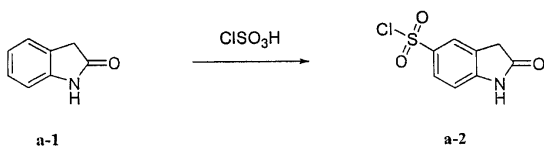
[0142] 또한 흥미있는 화합물은 R₁이 헥사하이드로푸로[2,3-b]푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리미딜, 또는 하이드록시, 아미노, 할로젠, 아미노C₁₋₄알킬 및 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고 ; L이 -O-가 R₁ 그룹에 결합된 -O-C₁₋₆알칸디일인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 이들 화합물이다.

[0143] 특히 흥미있는 화합물은 -L-R₁이 -O-(헥사하이드로푸로[2,3- b]푸라닐), -O-테트라하이드로푸라닐, -O-메틸-(임의로 치환된 페닐), -O-메틸-피리디닐, -O-메틸-티아졸릴, -O-메틸-옥사졸릴, -메틸-0-(임의로 치환된 페닐) 또는 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 이들 화합물이다. 바람직하게는, 페닐 그룹 상의 선택적 치환체는 메틸, 아미노, 하이드록시, 할로젠, 아미노메틸이다.

- [0144] 특별한 관심의 화합물은 R_1 이 헥사하이드로푸로[2,3-b]푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리미딜, 또는 C_{1-6} 알킬, 하이드록시, 아미노, 클로로, 브로모, 아미노 C_{1-4} 알킬 및 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 이들 화합물이다.
- [0145] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 화합물의 또다른 특별한 서브그룹은 -L- R_1 이 -O-(헥사하이드로푸로[2,3-b]푸라닐), -O-테트라하이드로푸라닐, -O-메틸-티아졸릴, -O-메틸-옥사졸릴, -메틸-O-(2,6-디메틸페닐), -메틸-O-(4-아미노메틸-2,6-디메틸페닐), -메틸-O-(4-아미노-2,6-디메틸페닐), 3-하이드록시-2-메틸-페닐 또는 3-아미노-2-메틸-페닐이고; Q는 R_{5a} 가 메틸 또는 수소인 $>C=C-R_{5a}$ 이고 R_6 은 수소인 이들 화합물이다.
- [0146] 화합물의 적합한 그룹은 염이 트리플루오로아세테이트, 푸마레이트, 클로로아세테이트 및 메탄설포네이트로부터 선택되는 염으로서의 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0147] 화합물의 흥미있는 그룹은 여기에서 기술된 방법에 따라 결정된, 10, 71 및 84로부터 선택된 위치에서 야생형 서열 (예컨대 M38432, K03455, gi 327742)과 비교하여 HIV 프로테아제에서의 적어도 하나의 돌연변이를 갖는 HIV 종에 대한 0.01 내지 100의 범위에서의 배수 내성을 갖고; 특히 10, 71 및 84로부터 선택되는 적어도 두 개의 돌연 변이는 HIV 프로테아제 내에 존재하며; 특히 화합물이 0.1 내지 100의 범위, 보다 특히 0.1 내지 50의 범위, 적합하게는 0.1 내지 30의 범위 내에서 배수 내성을 갖는 화학식 (I)의 화합물이다. 특히 관심있는 것은 0.1 내지 20의 범위의 적어도 하나의 돌연변이 HIV 프로테아제에 대한 배수 내성을 보이는 화학식 (I)의 화합물이며, 보다 흥미있는 것은 0.1 내지 10의 범위의 적어도 하나의 돌연변이 HIV 프로테아제에 대한 배수 내성을 보이는 화학식 (I)의 화합물이다. 흥미있는 화합물은 여기에서 기술된 방법에 따른 인 비트로 스크리닝 상에서 야생형 바이러스에 마주하는 적어도 100 nM의 IC_{50} 을 추가로 갖는다.
- [0148] 바람직한 화합물은 (1S, 2R)-1-벤질-2-하이드록시-프로필 배위를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹에 속하는 화합물의 이들 에난티오머 형태이다.
- [0149] 화합물의 흥미있는 그룹은 R_{5b} 가 수소인 이들 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0150] 가장 바람직한 화합물은
- [0151] (1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[2-옥소-3-(1H-피롤-2-일메틸렌)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0152] (1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(5-메틸-푸란-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0153] (1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(5-메틸-티오펜-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0154] (1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(1-메틸-1H-피롤-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0155] (1-벤질-3-{[3-(2-에틸-부틸리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노}-2-하이드록시-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0156] {1-벤질-2-하이드록시-3-[이소부틸-(3-이소부틸리덴-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐)-아미노]-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0157] {1-벤질-3-[(3-푸란-2-일메틸렌-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐)-이소부틸-아미노]-2-하이드록시-프로필}-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0158] (1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[3-(4-메톡시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0159] (1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸-[2-옥소-3-(4-피리딘-2-일-벤질리덴)-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-프로필)-카바산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르

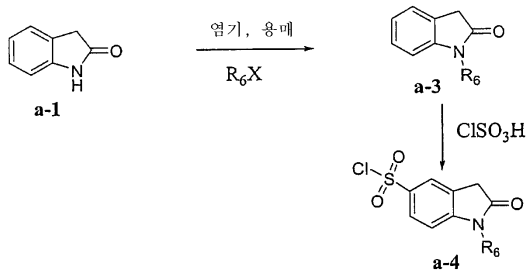
- [0160] (1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(4-하이드록시-3,5-디메틸-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노}-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0161] (1-벤질-3-{[3-(4-디메틸아미노-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노}-2-하이드록시-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0162] (1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(1H-인돌-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노}-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0163] 아세트산 5-(5-{[3-(헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카보닐아미노)-2-하이드록시-4-페닐-부틸]-이소부틸-설펜모일}-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-푸란-2-일메틸 에스테르
- [0164] (1-벤질-3-[3-벤질리덴-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노)-2-하이드록시-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0165] (1-벤질-3-{[3-(4-디메틸아미노-3-하이드록시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노}-2-하이드록시-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0166] (1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(2-하이드록시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노}-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0167] (1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(2-메톡시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0168] (1-벤질-2-하이드록시-3-{[3-(4-하이드록시-3-메톡시-벤질리덴)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-이소부틸-아미노}-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0169] (1-벤질-3-{[3-(5-메틸-푸란-2-일메틸렌)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐]-아미노}-2-포스포노옥시-프로필)-카밤산 헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일 에스테르
- [0170] 4-(5-{[3-(헥사하이드로-푸로[2,3-b]푸란-3-일옥시카보닐아미노)-2-하이드록시-4-페닐-부틸]-이소부틸-설펜모일}-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)벤조산
- [0171] 인 화합물, 그의 N-옥사이드 및 염 및 그의 입체이성체 형태이다.
- [0172] 화학식 (I)의 화합물은 WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 및 WO 97/18205에 기술된 이들 방법과 유사한 방법을 이용하여 일반적으로 제조할 수 있다.
- [0173] 본 화합물을 만드는 특정한 반응 과정은 하기 기술되어 있다. 하기 기술된 제조에 있어서, 반응 산물은 매질로부터 분리될 수 있으며, 필요하다면 예를 들어, 추출, 결정화, 연화 및 크로마토그래피와 같이 당업계에 일반적으로 공지된 방법론에 따라 추가로 정제될 수 있다.

[0174] **반응식 A-1**



- [0175]
- [0176] 화학식 (a-2)의 중간체는 1,3-디하이드로-인돌-2-온 (a-1)을 클로로설포닉산과 증온에서, 적합하게는 50 내지 60 °C의 범위에서, 생성되는 중간체를 교반시키면서 반응시켜 제조할 수 있다.

[0177] 반응식 A-2

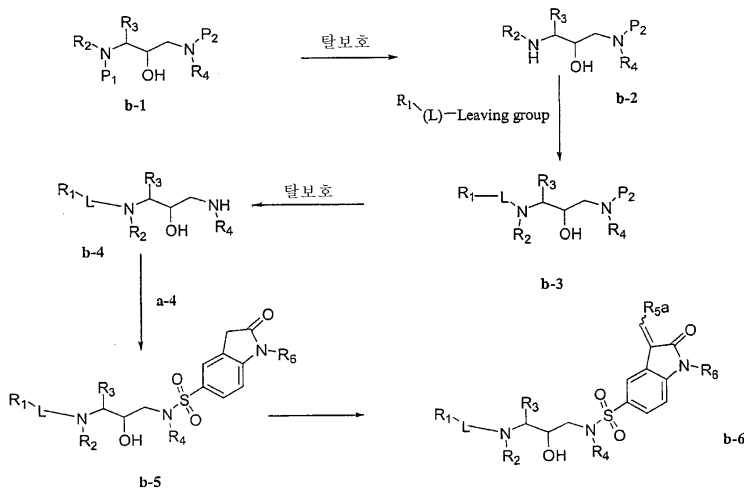


[0178]

[0179] 화학식 (a-3)의 질소 치환된 1,3-디하이드로-인돌-2-온을 얻기 위해, 1,3- 디하이드로-인돌-2-온을 알킬할라이드와 같은 활성화된 알킬유도체 R₆X를 적합한 비양자성 극성 용매 중에서 염기의 존재하에서 반응시킬 수 있다.

[0180] 그 후 화학식 a-4의 중간체를 반응식A-1에 따른 a-3의 중간체로부터 시작하여 제조할 수 있다.

[0181] 반응식 B



[0182]

[0183] b-1의 제조

[0184] 이 중간체는 WO 97/18205에 개략된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0185] b-2의 제조

[0186] 중간체 b-1를 수소 대기 하에서 Pd/C 또는 Pd/OH와 같은 촉매의 존재 하에서 유기 용매 중에서 교반했다. 이 조건 하에서 보호기 P1이 제거된다.

[0187] b-3의 제조

[0188] 유기 용매 중의 중간체 b-2에 R₁-(L)-(이탈기) 및 염기를 가했다. 다르게는, R₁-(L)-(이탈기)를 유기 용매 중의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로로산 (EDC) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBT)의 존재 하에서 가할 수 있다. 반응 혼합물을 6 내지 24 시간 15 내지 40 °C의 범위에서 교반하고, 용매를 증발시켰다.

[0189] b-4의 제조

[0190] 중간체 b-3의 알콜 용액을 산성화하여 보호기 P2를 제거했다.

[0191] 혼합물을 6 내지 24 시간 동안 15 내지 40 °C의 범위에서 교반한 후, 유기 용매를 가했다. 혼합물의 pH를 중성화하고 이어서 염수로 세척했다. 유기층을 건조시키고 농축시켜 중간체 b-4를 수득했다.

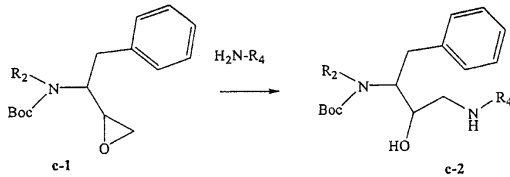
[0192] b-5의 제조

[0193] 중간체 a-4를 유기 용매 중에서 아민의 존재 하에서 중간체 b-4의 혼합물에 가했다. 혼합물을 15 내지 40 °C의 온도에서 4-24 시간 동안 교반하고, 알칼라인 용액으로 세척했다. 유기층을 건조시키고 용매를 증발시켰다.

[0194] b-6의 제조

[0195] 알데히드(R_{5a}-C(=O)-H)와의 중간체 b-5의 반응은 b-6을 생성시켰다. 반응은 50 °C 내지 환류 온도의 범위의 증온 하에서 유기 염기의 존재 하에서 알콜 중에서 적합하게 수행된다.

[0196] 반응식 C



[0197]

[0198] 중간체 e-2은 화학식 H₂N-R₄의 아민을 이소프로판올과 같은 적합한 용매 중에서 중간체 c-1에 가하여 제조할 수 있다.

[0199] 반응식 D에서, 화학식-2의 에난티오머적으로 순수한 화합물은 c-1이 에난티오머적으로 순수한 경우 오직 얻어진다. c-1이 입체이성체의 혼합물이면, c-2은 또한 입체이성체의 혼합물로 구성될 것이다.

[0200] 합성의 상세한 설명

[0201] 1. 반응식 A-1

[0202] 46 ml 클로로설포산 및 10g의 1,3-디하이드로-인돌-2-온 (a-1)의 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 빙수 상에 붓고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 16.33 g (94%)의 중간체 a-2 (2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐 클로라이드)를 수득했다.

[0203] 2. 반응식 A-2

[0204] 화학식 (a-3)의 질소 치환된 1,3-디하이드로-인돌-2-온을 얻기 위해, 1,3- 디하이드로-인돌-2-온을 테트라하이드로푸란 (THF), 디메틸포름아미드(DMF), 디클로로메탄 (DCM)과 같은 적합한 비양자성 극성 용매 중에서 NaH, 포타슘 카보네이트 또는 소듐 카보네이트와 같은 염기의 존재 하에서 알킬할라이드와 같은 활성화된 알킬유도체 R₆X와 반응시킬 수 있다. 혼합물을 실온(RT)에서 교반하고, 알킬 할라이드 또는 아실 할라이드와 같은 활성화된 알킬을 가했다(R₆-X, 여기에서 X는 Cl, I, Br로부터 적합하게 선택된 할로젠이고; R₆는 -C₁₋₆알킬, -C(=O)-C₁₋₆알킬, -CH₂-C(=O) O-C₁₋₆알킬이다). 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반했다. 그 후 물을 가하고, 혼합물을 적합한 용매로 추출하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시켰다. 중간체 a-3을 결정화 또는 실리카 겔상에서 정제하여 분리했다. 중간체 a-4를 반응식A-1에 개략된 방법에 따라 얻었다.

[0205] 3. 반응식 B

[0206] 3.1 b-1의 제조

[0207] 이 중간체는 WO 97/18205에서 개략된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0208] 3.2 b-2의 제조

[0209] 알콜 중의 Pd/C 및 사이클로헥센 또는 1,3-사이클로헥사-디엔 중의 Pd/OH의 존재하에서 중간체 b-1의 혼합물을 수소 대기 하에서 밤새 교반하여 보호기 P₁를 제거했다. 본 발명의 화합물의 합성의 목적을 위해, 합성의 이 단계에서 R₂ 또한 보호기 P₁일 수 있다. 바람직한 보호기는 벤질이며, 보다 바람직한 P₁ 및 R₂는 모두 벤질이어서 디벤질 부위를 형성하는 것이다. 상기 반응을 위한 적합한 알콜은 예컨대 MeOH, EtOH, 이소프로판올이다. 혼합

물을 여과하고 용매를 증발시켜 중간체 b-2를 수득했다.

[0210] 3.3 b-3의 제조.

[0211] 유기 용매 중의 중간체 b-2에 $R_1-(L)-(이탈기)$ 및 염기를 가했다. 이 반응은 카바메이트를 생성하기 위한 바람직한 경로이다. 다르게는, $R_1-(L)-(이탈기)$ 를 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 중에서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로로산 (EDC) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBT) 또는 t-부탄올의 존재 하에서 가할 수 있다. 대안적인 전략을 이용하여 아마이드를 얻을 수 있다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반시키고 용매를 증발시켰다. 중간체를 실리카 겔 상에서 정제했다.

[0212] 3.4 b-4의 제조.

[0213] 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알콜 중의 중간체 b-3의 혼합물을 산성화(예컨대 HCl의 첨가에 의해)시켜 보호기 P₂를 제거했다. 적합한 보호기는 예컨대 boc, Fmoc, Cbz이다. 바람직한 보호기는 boc이다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반했다. 그 후 유기 용매를 가했다. 적합한 용매는 예컨대 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 아세톤, 사이클로헥산, 클로로포름, 톨루엔이다. 혼합물의 pH를 중성화하고 이어서 염수로 세척했다. 중화는 소듐 카보네이트에 의해 적합하게 수행할 수 있다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 중간체 b-4를 수득했다.

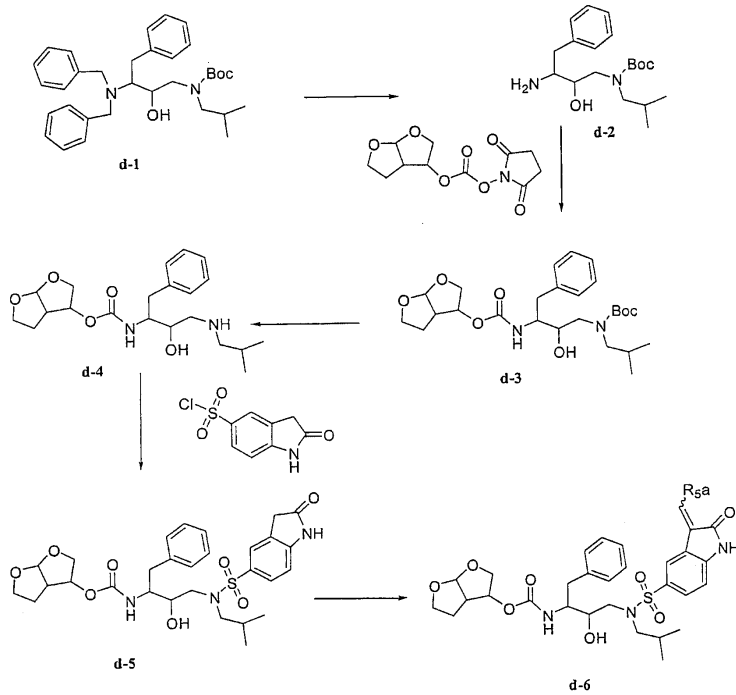
[0214] 3.5 b-5의 제조

[0215] a-4를 아민의 존재 하에서 유기 용매 중의 중간체 b-4의 혼합물에 가했다. 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 아세톤, 사이클로헥산, 클로로포름 및 톨루엔이 적합한 유기 용매의 예이다. 아민은 예컨대 트리에틸아민, 디-이소프로필아민으로부터 적합하게 선택된다. 혼합물을 RT에서 6-18 시간 동안 교반하고 소듐 비카보네이트의 용액, 이어서 염수로 세척했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 화합물을 실리카 겔 상에서 정제하였다.

[0216] 3.6 b-6의 제조

[0217] 알데히드($R_{5a}-C(=O)-H$)와의 중간체 b-5의 반응은 b-6를 생성시켰다. 반응은 예컨대 피피리딘과 같은 유기 염기의 존재 하에서 알콜 중에서 65-100 °C 범위의 온도에서 적합하게 수행된다.

[0218] 4. 화합물 7의 제조



[0219]

[0220] 4.1 d-2의 제조.

[0221] 5 g의 Pd/C 10% 및 MeOH 중의 76.9 g의 중간체 d-1의 혼합물을 수소 대기 하에서 밤새 교반했다. 혼합물을 셀라이트와 같은 필터를 이용하여 여과하고, 용매를 증발시켜 48 g (96%)의 중간체 d-2 (t-부틸N-[3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부틸]-N-이소부틸카바메이트)를 수득했다.

[0222] 4.2 d-3의 제조.

[0223] 300 ml의 디클로로메탄 (DCM)의 7 g의 중간체 d-2의 혼합물에 5.63g의 1-[[3R, 3aS, 6aR)-헥사하이드로푸로[2,3-b]푸란-3-일] 옥시카보닐옥시]-2,5-피롤리딘돈 (W09967417에서 기술된 방법에 따라 제조됨) 및 2.1 g의 트리에틸아민을 가했다. 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하고 용매를 증발시켰다. 화합물을 실리카 겔 상에서 정제하여 9 g (88%)의 중간체 c-3 (헥사하이드로푸로[2,3-b]푸란-3-일N-{1-벤질-3-[(t-부톡시카보닐)(이소부틸)아미노]-2-하이드록시프로필}카바메이트)를 수득했다.

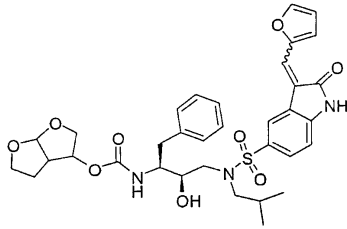
[0224] 4.3 d-4의 제조.

[0225] 200 ml의 에탄올 중의 9 g의 중간체 d-3의 혼합물에 이소프로판올 중의 하이드로클로로산 (예컨대 6N HCl)의 용액을 적하했다. 혼합물을 RT 에서 밤새 교반했다. 300ml 에틸아세테이트를 가하고 혼합물을 소듐 비카보네이트 용액으로 3회 그리고 염수로 세척했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 5.5 g (77%) 의 중간체 d-4 (헥사하이드로푸로-[2,3-b]푸란-3-일 N-[1-벤질-2-하이드록시-3-(이소부틸아미노) 프로필] 카바메이트)를 수득했다.

[0226] 4.4 d-5의 제조

[0227] DCM 100ml 중의 3.34 g의 화합물 d-4 및 1.72 g 트리에틸 아민의 혼합물에, 2.4 g 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-설포닐 클로라이드를 가했다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 소듐 비카보네이트의 용액 및 염수로 세척했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 용매를 제거했다. 화합물을 실리카 겔 상에서 정제하여 4 g (80%)의 중간체 c-5 (헥사하이드로푸로[2,3-b]푸란-3-일N-(1-벤질-2-하이드록시-3-{이소부틸[(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)설포닐]아미노}프로필) 카바메이트) (화합물 21)를 수득했다.

[0228] 4.5 d-6 (화합물7)의 제조



[0229]

[0230] 40ml의 에탄올 중의 1 g의 중간체 d-5 및 217 mg 피페리딘의 혼합물에, 206 mg 푸르푸르알데히드를 가했다. 혼합물을 85 °C에서 6 시간 동안 교반했다. 물을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 용매를 제거했다. 화합물을 실리카 겔 상에서 정제하여 NMR에 의해 70/30 E/Z 혼합물로 관찰되는 1.1 g (95%)의 화합물 7 (d-6)(헥사하이드로푸로[2,3-b]푸란-3-일N-(1-벤질-3-[(3-[(E)-2-푸틸메틸리덴]-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일]-설폰닐)(이소부틸)아미노)-2-하이드록시프로필} 카바메이트)를 수득했다.

[0231] 화학식 (I)의 화합물은 3가 질소를 그의 N-옥사이드 형태로 전환시키기 위한 당업계 공지된 방법에 따라 상응하는 N-옥사이드로 전환될 수 있다. 상기 N-산화 반응은 화학식 (I)의 시작물질은 적당한 유기 또는 무기 퍼옥사이드와 반응시켜 일반적으로 수행할 수 있다.

[0232] 적당한 무기 퍼옥사이드는 예를 들어, 수소 퍼옥사이드, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 퍼옥사이드, 예컨대 소듐 퍼옥사이드, 포타슘 퍼옥사이드를 포함하며; 적당한 유기 퍼옥사이드는 예를 들어, 벤젠카보퍼옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카보퍼옥소산, 예컨대 3-클로로-벤젠카보퍼옥소산, 퍼옥소알카노산, 예컨대 퍼옥소아세트산, 알킬하이드로퍼옥사이드, 예컨대 t-부틸 하이드로퍼옥사이드와 같은 퍼옥시산을 포함할 수 있다. 적합한 용매는 예를 들어, 물, 저급 알카놀, 예컨대 에탄올 등, 탄화수소, 예컨대 톨루엔, 케톤, 예컨대 2-부탄온, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 및 그러한 용매의 혼합물이다.

[0233] 따라서, 본 화합물은 동물, 바람직하게는 포유동물, 특히 인간에서, 그 자체로, 또 다른 것과의 혼합물로, 또는 약제학적 제제의 형태로 약제로서 이용할 수 있다.

[0234] 또한, 본 발명은 통상적인 약제학적으로 무해한 부형제 및 보조제에 부가하여 활성 성분으로서 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 약제학적 제제에 관한 것이다. 약제학적 제제는 일반적으로 0.1 내지 90% 중량의 화학식 (I)의 화합물을 함유한다. 약제학적 제제는 당업자에게 그 자체로 공지된 방식으로 제조할 수 있다. 이 목적을 위해, 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 고체 또는 액체 부형제 및/또는 보조제와 함께, 원한다면, 다른 약제학적 활성 화합물과 배합물로, 인간 의약 또는 동물용 의약에서 약제로서 사용될 수 있는 적합한 투여 형태 또는 복용 형태로 이끌어질 수 있다.

[0235] 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 약제는 경구적으로, 비경구적으로, 예컨대, 정맥내, 직장내, 흡입으로, 또는 국소적으로 투여될 수 있으며, 바람직한 투여는 개별적인 경우, 특히 치료되어질 장애의 코스에 의존적이다. 경구 투여가 바람직하다.

[0236] 당업자는 원하는 약제학적 제제에 적합한 부형제에 대한 그의 전문 지식의 기초에 익숙하다. 용매, 겔-형성제, 좌약 염기, 정제 보조제 및 다른 활성 화합물 담체, 항산화제, 분산제, 유화제, 향기포제, 향미 교정제, 보존제, 용해화제, 데팍 효과를 달성하기위한 제제, 완충 물질 또는 발색제가 또한 유용하다.

[0237] 그들의 이로운 약제학적 특성, 특히 다-약물 내성 HIV 프로테아제 효소에 대한 그들의 활성에 기인하여, 본 발명의 화합물은 HIV에 감염된 개체들의 치료 및 이들 개체의 예방을 위해 유용하다. 일반적으로, 본 발명의 배합물은 그것의 존재가 레트로바이러스 프로테아제 효소, 특히 HIV 프로테아제 효소에 의해 매개되거나 의존하는 바이러스에 감염된 온혈동물의 치료에 있어 유용하다. 본 발명의 조성물로 예방하거나 치료될 수 있는 증상은, 특히 HIV 및 다른 병원성 레트로바이러스와 관련된 상태, AIDS, AIDS-관련 복합(ARC), 점진적 일반화된 림프절 병증(PGL), 및 예를 들어 HIV 매개 치매 및 다발경화증과 같은 레트로바이러스에 의해 야기되는 만성 CNS 질병을 포함한다.

[0238] 본 발명의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹은 그러므로 상기 언급된 증상에 대한 의약으로서 사용될 수 있다. 의약으로서의 상기 사용 또는 치료의 방법은 HIV 및 다른 병원성 레트로바이러스, 특히 HIV-1과 관련된 증상을 퇴치하기위해 효과적인 양을 HIV 감염된 주체에의 전신적 투여를 포함한다. 결과적으로, 본 발명의 배합물은 포 유동물에 있어서의 레트로바이러스 감염과 관련된 감염 또는 질병을 치료, 예방, 또는 퇴치하기 위해, 특히 HIV

및 다른 병원성 레트로바이러스와 관련된 증상을 치료하기 위해 유용한 의약, 보다 특히는 다-약물 내성 HIV 바이러스에 감염된 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 유용하다.

- [0239] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유 동물에서의 다-약물 내성 레트로바이러스 감염, 특히 HIV-1 감염과 관련된 감염 또는 질환을 치료 또는 퇴치하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹의 용도에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 서브그룹을 그를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 레트로바이러스 감염, 또는 다-약물 내성 레트로바이러스 감염과 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0240] 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 상기 레트로바이러스, 특히 HIV-1 레트로바이러스에 감염된 포유동물에서 다-약물 내성 레트로바이러스의 프로테아제를 저해하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹의 용도에 관한 것이다.
- [0241] 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 다-약물 내성 레트로바이러스 복제, 특히 HIV-1 복제를 저해하기 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 서브그룹의 용도에 관한 것이다.
- [0242] 본 발명의 화합물은 HIV를 함유하거나 HIV에 노출되는 것이 예상되는 엑스 비보 샘플을 저해하는데 용도를 찾을 수 있다. 그러므로, 본 화합물은 HIV를 함유하거나 함유가 의심되거나 HIV에 노출된 체액 샘플에 존재하는 HIV를 저해하기 위해 이용될 수 있다.
- [0243] 또한, 항레트로바이러스 화합물 및 본 발명의 화합물의 배합물을 의약으로서 이용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 레트로바이러스 감염의 치료, 특히, 다-약물 내성 레트로바이러스로의 감염의 치료에 있어서, 계속적, 분리적 또는 순차적 사영을 위한 배합된 제제로서 (a) 본 발명의 화합물, 및 (b) 또다른 항레트로바이러스 화합물을 함유하는 제품에 관한 것이다. 따라서, HIV 감염, 또는 후천성 면역 결핍증 (AIDS) 또는 AIDS 관련 합병증(ARC)과 같은 HIV 감염과 관련된 감염 및 질환을 퇴치 또는 치료하기 위해, 본 발명의 화합물을 예를 들어, 결합 저해제 예를 들어, 텍스트란 설페이트, 수라민, 폴리아니온, 용해성 CD4, PRO-542, BMS-806; 융합 저해제, 예를 들어, T20, T1249, 5-헬릭스, D-펩티드 ADS-J1 ; 공-수용체 결합 저해제, 예를 들어, AMD 3100, AMD-3465, AMD7049, AMD3451 (Bicyclams), TAK 779; SHC-C(SCH351125), SHC-D,PRO-140RT 저해제, 예를 들어, 포스카네트(foscarnet) 및 프로드릭; 뉴클레오사이드 RTIs, 예를 들어, AZT, 3TC, DDC, DDI, D4T, 아바카비르, FTC, DAPD, dOTC, DPC 817; 뉴클레오티드 RTIs, 예를 들어, PMEА, PMPA (테노포비르); NNRTIs, 예를 들어, 네비르핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 8 및 9-C1 TIBO (티비라핀), 로비리드, TMC-125, 다피비린, MKC-442, UC781, UC 782, 카프라비린, DPC 961, DPC963, DPC082, DPC083, 칼라노리드 A, SJ-1366, TSAO, 4"-탈아민화된 TSAO, MV150, MV026048; RNase H 저해제, 예를 들어, SP1093V, PD126338 ; TAT 저해제, 예를 들어, RO-5-3335, K12, K37; 통합효소 저해제, 예를 들어, L 708906, L 731988, S-1360; 프로테아제 저해제, 예를 들어, 암프레나비르 및 프로드릭 GW908, 리토나비르, 넬피나비르, 사퀴나비르, 인디나비르, 로피나비르, 팔리나비르, BMS186316, 아타자나비르, DPC 681, DPC 684, 티프라나비르, AG1776, 모제나비르, GS3333, KNI-413, KNI-272, L754394, L756425, LG-71350, PD161374, PD173606, PD177298, PD178390, PD178392, PNU 140135, TMC-114, 마슬린산, U-140690; 당화 저해제, 예를 들어, 카스타노스페민, 데옥시노지리마이신과 배합물로서 공-투여될 수 있다. .
- [0244] 배합물은 바이러스 감염성 및 그의 관련된 증상이 예방, 실질적으로 감소, 또는 완전히 제거될 수 있는 상승 효과를 제공할 수 있다.
- [0245] 본 발명의 화합물은 또한 항생(예컨대, 펜타미딘 이소티오레이트) 사이토카인(예컨대 Th2), 사이토카인, 케모카인 또는 그의 수용체의 변조제(예컨대CCR5) 또는 호르몬(예컨대 성장 호르몬)과 함께 면역변조제(예컨대, 브로피리민, 항-인간 알파 인터페론 항체, IL-2, 메티오닌 엔케팔린, 인터페론 알파, 및 날트렉손)과 배합물로 HIV 감염 및 그의 증상을 완화, 퇴치 또는 제거하기 위해 투여될 수 있다. 상이한 제제에서의 그러한 배합 요법은 동시적으로, 순차적으로 또는 서로 독립적으로 투여될 수 있다. 다르게는, 그러한 배합물은 활성 성분이 제제로부터 동시적으로 또는 분리적으로 방출되는 단일 제제로서 투여될 수 있다.
- [0246] 본 발명의 화합물은 또한 개체에의 약물의 적용 후의 대사화의 변조제와 배합물로서 투여될 수 있다.
- [0247] 이러한 변조제는 시토크롬 P450과 같은 시토크롬에서의 대사화를 방해하는 2-화합물을 포함한다. 시토크롬 P450의 수개의 동중 효소의 존재가 공지되어 있으며, 그 중 하나가 시토크롬 P450 3A4이다. 리토나비르는 시토크롬 P450을 통한 대사 변조제의 한 예이다. 상이한 제제 중에서의 그러한 배합 요법은 동시적, 순차적, 또는 서로 독립적으로 투여될 수 있다. 다르게는, 그러한 배합물은 활성 성분이 제제로부터 동시적으로 또는 분리적으로 방출되는 단일 제제로서 투여될 수 있다. 그러한 변조제는 본 발명의 화합물과 동일하거나 상이한 비율로 투여

될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물에 대한 그러한 변조제의 중량 비율은(변조제: 본 발명의 화합물)은 1: 1 이하이며, 보다 바람직한 비율은 1: 3 이하, 적합하게는 비율은 1: 10 이하, 보다 적합하게는 비율은 1:30 이하이다.

- [0248] 경구투여형에 대하여, 본 발명의 조성물은 부형제, 안정화제 또는 불활성 희석제와 같은 적합한 첨가제와 함께 혼합될 수 있으며, 상업적 방법에 의하며, 정제, 코팅된 정제, 경질 캡슐, 수성, 알콜성 또는 유성 용액제와 같은 적합한 투여 형태로 되었다. 적합한 불활성 담체의 예는 아라비아검, 마그네시아, 마그네슘 카보네이트, 포타슘 포스페이트, 락토오즈, 글루코스, 또는 전분, 특히 옥수수 전분이다. 이러한 경우에 있어서, 제조는 건조 및 습윤 과립 모두로 수행될 수 있다. 적합한 유성 부형제 또는 용매는 해바라기유 대구간유와 같은 채소 또는 동물의 오일이다. 수성 또는 알콜성 용액제에 대한 적합한 용매는 물, 에탄올, 당 용액제, 또는 그의 혼합물이다. 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 또한 다른 투여 형태를 위한 추가적 보조제로서 유용하다. 피하 또는 정맥내 투여에 대해, 활성 화합물은 원한다면 용해화제, 유화제 또는 추가적 보조제와 같은 상업적 물질과 함께 용액제, 현탁제 또는 유제로 만들 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 동결건조될 수 있으며, 얻어진 동결건조물은 예를 들어 주사 또는 주입 제제의 생산을 위해 사용될 수 있다. 적합한 용매는 예를 들어, 물, 생리 식염수 또는 알콜, 예컨대 에탄올, 프로판올, 글리세롤, 또한 글루코스 또는 만니톨 용액과 같은 당 용액, 또는 다르게는 언급된 다양한 용매의 혼합물이다.
- [0249] 에어로졸 또는 스프레이 형태의 투여를 위해 적합한 약제학적 제제는 예를 들어, 에탄올 또는 물, 또는 그러한 용매의 혼합물과 같은 약제학적으로 허용되는 용매 중의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 용인되는 염의 용액제, 현탁제 또는 유제이다. 필요하다면, 제제는 추진제 뿐만 아니라 계면활성제, 유화제 및 안정화제와 같은 약제학적 보조제를 또한 추가적으로 함유할 수 있다. 그러한 상업적 제제는 대략 0.1 내지 50%, 특히 대략 0.3 내지 3% 중량의 농도로 활성 화합물을 함유한다.
- [0250] 약제학적 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 용해성 및/또는 안정성을 향상시키기 위해, α -, β - 또는 γ -사이클로덱스트린 또는 그의 유도체를 사용하는 것이 이로우 수 있다. 또한 알콜과 같은 공용매는 약제학적 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 용해성 및/또는 안정성을 개선할 수 있다. 수성 조성물의 제조에 있어서, 주 화합물의 부가염은 그들의 증진된 수용성에 기인에 명백하게 보다 적합하다.
- [0251] 적당한 사이클로덱스트린은 α -, β - 또는 γ -사이클로덱스트린(CDs)또는 에테르 및 그의 혼합된 에테르이며, 여기에서 사이클로덱스트린의 안하이드로글루코스 단위의 하나 이상의 하이드록시 그룹은 C₁₋₆알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 이소프로필, 예를 들어 임의적으로 메틸화된 β -CD ; 하이드록시C₁₋₆알킬, 특히 하이드록시에틸, 하이드록시-프로필 또는 하이드록시부틸; 카복시C₁₋₆알킬, 특히 카복시메틸 또는 카복시에틸 ; 알킬카보닐, 특히 아세틸; C₁₋₆알킬옥시카보닐알킬 또는 카복시C₁₋₆알킬옥시C₁₋₆알킬, 특히 카복시메톡시프로필 또는 카복시에톡시프로필 ; 알킬카보닐옥시알킬, 특히 2-아세틸옥시프로필로 치환된 것이다. 킴플렉산트(complexant) 및/또는 용해화제로서 특히 주목할 것은 β -CD, 임의적으로 메틸화된 β -CD, 2,6-디메틸- β -CD, 2-하이드록시-에틸- β -CD, 2-하이드록시에틸- γ -CD, 2-하이드록시프로필- γ -CD 및 (2-카복시메톡시)-프로필- γ -CD, 및 특히 2-하이드록시프로필- γ -CD(2-HP- γ -CD)이다.
- [0252] 용어 혼합된 에테르는 사이클로덱스트린 유도체, 여기에서 적어도 두 개의 사이클로덱스트린 하이드록시 그룹이 상이한 그룹, 예를 들어, 하이드록시프로필 및 하이드록시에틸로 에테르화된 것을 나타낸다.
- [0253] 조성물의 성분을 사이클로덱스트린 또는 그의 유도체와 배합하여 제제화하는 흥미로운 방법이 EP-A-721,331에 기술되어 있다. 거기에서 기술하고 있는 제제는 항진균성 활성 성분을 갖고 있는 것이기는 하나, 그들은 조성물의 성분을 제제화함에 대해서는 동일한 관심사가 있다. 여기에서 기술된 제제는 특히 경구 투여에 적합하며, 활성성분으로서 항진균제, 용해화제로서 충분한 양의 사이클로덱스트린 또는 그의 유도체, 벌크 액체 담체로서 수성 산성 매질 및 조성물의 제제화를 매우 단순하게 하는 알콜성 공용매를 포함한다. 상기 제제는 또한 약제학적으로 허용되는 감미제 및/또는 향미제를 첨가함으로써 더욱 입에 맞게 될 수 있다.
- [0254] 약제학적 조성물 중의 본 발명의 화합물의 용해성을 향상시키기 위한 다른 편리한 방법은 참고로서 여기에서 전체로서 포함되는 WO-94/05263, WO 98/42318, EP-A-499,299 및 WO 97/44014에 기술되어 있다.
- [0255] 더욱 특히, 본 화합물은 (a) 화학식 (I)의 화합물 및 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수용성 폴리머를 포함하는 고체 분산으로 구성된 치료학적 유효량의 입자를 포함하는 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다.
- [0256] 용어 "고체 분산"은 적어도 두 개의 성분을 포함하는 고체 상태(액체 또는 가스 상태에 반대되는)에서의 시스템

을 정의한 것으로, 여기에서 하나의 성분은 다른 성분 또는 그 성분을 통하여 더욱 또는 덜 고르게 분산된다. 성분의 상기 분산은 시스템이 화학적으로, 물리적으로 두루 균일 또는 균질하거나, 열역학적으로 정의되는 하나의 상으로 구성된 것이며, 그러한 고체 분산을 "고체 용액(solid solution)"이라고 말한다. 고체 용액은 그 안의 성분이 투여되었을 때 대개 재빨리 조직에 생체이용가능하므로, 바람직한 물리적 시스템이다.

- [0257] 용어 "고체 분산"은 또한 고체 용액보다 덜 고루 균질한 분산을 포함한다. 그러한 분산은 화학적으로, 물리적으로 균일하지는 않으며, 하나 이상의 상을 포함한다.
- [0258] 입자 내의 수용성 폴리머는 20℃ 용액에서 2% 수용성 용액 중에 용해시켰을 때, 1 내지 100mPa의 뚜렷한 점도를 가진 통상적인 폴리머이다. 바람직한 수용성 폴리머는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 HPMC이다. 약 0.8 내지 약 2.5의 메톡시 치환 정도 및 약 0.05 내지 약 3.0의 하이드록시프로필 몰 치환을 가진 HPMC는 일반적으로 수용성이다. 치환의 메톡시 정도는 셀룰로스 분자의 안하이드로글루코스 단위당 존재하는 메틸 에테르 그룹의 평균 숫자라고 언급된다. 하이드록시- 프로필 몰 치환은 셀룰로스 분자의 각 안하이드로글루코스 단위와 반응하는 프로필렌 옥사이드의 평균 몰수로 언급된다.
- [0259] 상기에서 정의된 입자는 성분의 고체 분산을 첫번째 제조함으로써 , 그리고 나서, 상기 분산을 임의로 연마하거나 제분화함으로써 제조될 수 있다. 용융-압출성형, 분무-건조 및 용액-증발을 포함하여, 고체 분산을 제조하기 위해 다양한 기술이 존재하며, 용융-압출 성형이 바람직하다.
- [0260] 1000 nm 미만의 효과적인 입자 크기를 유지하기에 충분한 양으로 표면에 흡수되는 표면 수정자(modifier)를 가진 나노입자의 형태로 배합물의 성분을 제제화하는 것이 보다 편리할 수 있다. 유용한 표면 수정자는 항레트로 바이러스 제제에 화학적으로 결합하지는 않으나, 항레트로바이러스의 표면에 물리적으로 부착하는 것들을 포함하는 것으로 믿어진다.
- [0261] 적합한 표면 수정자는 바람직하게는 알려진 유기 및 무기 약제학적 부형제로부터 선택된다. 그러한 부형제는 다양한 폴리머, 저분자량 올리고머, 자연적 산물 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 수정자는 비이온성 및 음이온성 계면활성제를 포함한다.
- [0262] 배합물의 성분을 제제화하는 또다른 흥미로운 방법은 성분을 친수성 폴리머에 도입시키고, 이 혼합물을 많은 작은 비드에 필름 코팅하여 적용하여, 편리하게 제조되고, 경구투여에 적합한 약제학적 투여량 형태를 제조하기 위해 적합한 좋은 생체이용율을 갖는 조성물을 수득하는 약제학적 조성물이다.
- [0263] 상기 비드는 (a) 중심적, 원형 또는 구형 코어,(b) 친수성 폴리머의 코팅 필름 및 항레트로바이러스 제제, 그리고 (c) 셀-코팅(seal-coating) 폴리머 층을 포함한다.
- [0264] 비드 내의 코어로서 사용하기에 적합한 물질은 상기 물질은 약제학적으로 허용되며, 적당한 크기 및 견고성을 가짐이 제공되는 다수이다. 그러한 물질의 예로, 폴리머, 무기성 물질, 유기성 물질, 그리고, 당 및 그의 유도체이다.
- [0265] 투여의 경로는 대상의 증상, 공-의약 등에 따를 수 있다.
- [0266] 본 발명의 또다른 양상은 표준적으로 사용하기 위한 효과적인 양 또는 HIV 프로테아제 또는 HIV 성장 또는 그 둘 모두를 저해하기 위한 잠재적 약제학적 능력을 결정하기 위한 실험 또는 분석에서의 제제로, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 키트 또는 용기에 관련된다. 발명의 이 양상은 약제학적 연구 프로그램에서 그것의 이용을 찾을 수 있다.
- [0267] 본 발명의 배합물은 HIV와 같은 저항성 발전적 질병의 임상적 관리에서, 알려져 있는 제조합 분석과 같은 표현형 저항 관찰 분석에 사용될 수 있다. 특히 유용한 저항성 관찰 시스템은 AntivirogramTM으로 알려진 제조합 바이러스 분석이다. AntivirogramTM은 높게 자동화된, 높은 자료처리 능력을 가진 , 두번째 세대의, 감수성, 특히 본 발명의 조성물예의 바이러스 감수성을 측정하기 위한 제조합 분석이다(참고문헌으로서 포함된 Hertogs K, de Bethune MP, Miller V et al. antimicrob Agents Chemother, 1998; 42(2): 269-276.).
- [0268] 흥미롭게도, 본 발명의 화합물은 화합물이 증가된 조직 잔류 및 반감기를 갖도록 국소화된 부위예의 공유 결합을 형성할 수 있는 화학 반응성 부위를 포함할 수 있다. 여기에서 사용된 용어 "화학 반응성 그룹"은 공유결합을 형성할 수 있는 화학 그룹을 말한다.
- [0269] 반응성 그룹은 일반적으로 수성 환경 중에서 안정할 것이며 대개 에스테르 또는 혼합된 안하이드라이드, 또는 이미데이트, 또는 말레이미데이트로서 카복시, 포스포릴 또는 편리한 아실 그룹일 수 있어, 예를 들어 알부민과

같은 혈액 성분 상에서 표적 부위에서 아미노 그룹, 하이드록시 또는 티올과 같은 기능성을 갖는 공유 결합을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물은 말레이디드 또는 그의 유도체에 결합하여 컨쥬게이트를 형성할 수 있다.

[0270] 투여되는 본 발명의 화합물 또는 그의 생리학적으로 용인되는 염의 투여량은 개별적인 경우에 따를 수 있으며, 상업적으로는 최적의 효과를 위한 개별적 경우에 적용될 수 있다. 따라서, 이는 물론 치료 또는 예방을 위한 각각의 경우에서 사용되는 화합물의 투여의 빈도, 효력 및 작용 기간 뿐만 아니라 감염 및 증상의 본질 및 중증도, 그리고 치료받는 인간 또는 동물의 성별, 나이, 체중, 공-의약 및 개별적인 반응도 그리고 치료가 시급한지 예방적인지에 따른다. 상업적으로, 대략 75 kg 중량의 환자에의 투여의 경우에 있어서 화학식 (I)의 화합물의 일일 투여량은 1 mg 내지 1g, 바람직하게는 3 mg 내지 0.5 g이다. 투여량은 개별적인 투여량의 형태로, 또는 수 개, 예컨대 둘, 셋, 또는 넷, 개별적인 투여량으로 나누어 투여될 수 있다.

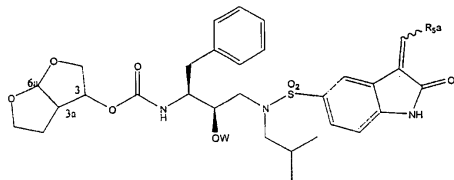
실시예

[0271] **실험적 부분**

[0272] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 중간체의 제조

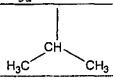
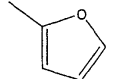
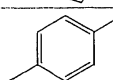
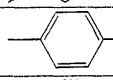
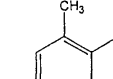
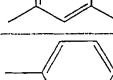
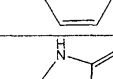
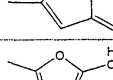
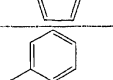

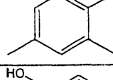
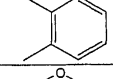
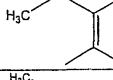
[0273] **표 1**

[0274] 상기 기술된 방법에 따라 본 발명의 화합물을 제조했다. 입체화학이 표시되지 않는다면, 화합물은 라세미 혼합물로서 존재한다. 물결표의 결합은 R_a 치환체가 시스 또는 트랜스 위치로 또는 그의 혼합으로 존재할 수 있음을 나타낸다.

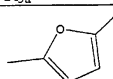
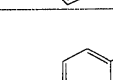


| 번호 | R _{5a} | pEC ₅₀ | W | 입체화학/염 |
|----|-----------------|-------------------|----|-------------------|
| 1 | | 8.5 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 2 | | 8.07 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 3 | | 7.94 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 4 | | 7.81 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 5 | | 7.78 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |

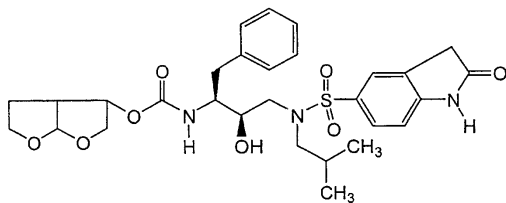
[0275]

| 번호 | R _{5a} | pEC ₅₀ | W | 입체화학/염기 |
|----|---|-------------------|----|-------------------|
| 6 |  | 7.71 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 7 |  | 7.71 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 8 |  | 7.7 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 9 |  | 7.64 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 10 |  | 7.6 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 11 |  | 7.36 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 12 |  | 7.26 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 13 |  | 7.25 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 14 |  | 7.23 | -H | (-)/염기 |
| 15 |  | 7.19 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 16 |  | 7.15 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 17 |  | 7.11 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 18 |  | 6.57 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |

[0276]

| 번호 | R _{5a} | pEC ₅₀ | W | 입체화학/염기 |
|----|---|-------------------|---------------------------------|-------------------|
| 19 |  | 6.52 | -PO ₃ H ₂ | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |
| 20 |  | 6.05 | -H | (3R, 3aS, 6aR)/염기 |

[0277]



[0278]

화합물 21

[0279]

항바이러스 분석:

[0280]

본 발명의 화합물을 세포적 분석에서의 항바이러스 활성에 대해 실험했다. 분석은 이들 화합물이 야생형 실험 HIV 주 (HIV-1 주 LAI)에 대한 강력한 항HIV 활성을 나타냄을 증명했다. 세포 분석은 하기 방법에 따라 수행되었다.

[0281] 세포 분석 실험적 방법:

[0282] HIV- 또는 가상-감염된 MT4 세포를 다양한 농도의 저해제의 존재 하에서 닷새 동안 배양했다. 배양 기간의 마지막에, 모든 HIV 감염된 세포를 어떠한 저해제가 부존하는 대조군 배양액 중에서 바이러스를 복제하여 죽였다. 세포 생육성을 살아있는 세포의 미토콘드리아에서만 자색, 불용성 포르마잔으로 전환되는 MTT, 황색, 수용성 테트라졸륨 염색의 농도를 측정하여 세포의 생육성을 측정하였다. 이소프로판올로 생성된 포르마잔 결정의 용해화상에서, 용액의 흡광도를 540nm에서 관찰했다. 수치는 5일 배양의 완성에서 배양물에 잔존하는 살아있는 세포의 수와 직접적으로 관련된다. 화합물의 저해 활성을 바이러스-감염된 세포 상에서 관찰하고 EC₅₀ 및 EC₉₀으로 나타냈다. 이들 수치는 바이러스의 세포 변성 효과로부터 세포를 각각 50% 및 90% 보호하기 위해 요구되는 화합물의 양을 나타낸다. 가상-감염된 세포 상에서 화합물의 독성을 측정하고, 50%까지 세포의 성장을 저해하기 위해 요구되는 화합물의 농도를 나타내는 CC₅₀으로 표현했다. 선택성 지표 (selectivity index) (SI) (비율 CC₅₀/EC₅₀)은 저해제의 항-HIV 활성의 선택성의 지표이다. 예컨대 pEC₅₀ 또는 pCC₅₀ 수치로 결과가 보고되는 경우, 결과는 EC₅₀ 또는 CC₅₀ 으로서 각각 표현된 결과의 음의 로그로서 표현된다.

[0283] 항바이러스 스펙트럼:

[0284] 약물 내성 HIV 주의 출현의 증가 때문에, 본 화합물은 임상적으로 분리된 HIV 주를 포함하는 수개의 돌연변이 (표 2 및 3)에 대한 그들의 효력에 대해 시험되었다. 이들 돌연변이는 프로테아제 저해제에 대한 내성과 관련되어, 예를 들어 사퀴나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 인디나비르 및 암프레나비르와 같은 현재 상업적으로 이용 가능한 약물에 표현형 교차-내성의 다양한 정도를 보이는 바이러스를 만들어낸다.

[0285] 표 2 사용된 HIV 주 (A 내지 F)의 프로테아제 유전자에 존재하는 돌연변이 목록.

| | |
|----------|--|
| A | V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, S037D, M046I, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V |
| B | V003I, L010I, K020R, E035D, M036I, S037N, Q058E, I062V, L063P, A071V, I072M, G073S, V077I, I084V, I085V, L090M |
| C | V003I, L010I, I015V, L019I, K020M, S037N, R041K, I054V, Q058E, L063P, A071V, I084V, L090M, I093L |
| D | V003I, L010L/I, I013V, L033I, E035D, M036I, M046L, K055R, R057K, L063P, I066F, A071V, I084V, N083D, L090M |
| E | V003I, L010I, V011I, A022V, L024I, E035D, M036I, S037T, R041K, I054V, I062V, L063P, A071V, I084V |
| F | L010F, M046I, M071V, I084V |

[0286]

[0287] 결과:

[0288] 본 화합물의 광역 스펙트럼 활성의 척도로서, FR= EC₅₀ (돌연변이 주)/EC₅₀(HIV-1 주 LAI)로서 정의된 배수 내성이 결정되었다. 표 3은 배수 내성으로 항바이러스성 시험의 결과를 보여준다. 이 표에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 화합물은 광범위한 돌연변이 주를 저해하는데 효과적이다: 컬럼 A: 돌연변이 A에 대한 FR 수치, 컬럼 B: 돌연변이 B에 대한 FR, 컬럼 C: 돌연변이 C에 대한 FR, 컬럼 D: 돌연변이 D에 대한 FR, 컬럼 E: 돌연변이 E에 대한 FR, 컬럼 F: 돌연변이 F에 대한 FR.

[0289] 독성(Tox)은 가상 형질전환된 세포로 결정된 pCC₅₀ 수치로 표현된다. 컬럼 WT는 야생형 HIV-LAI 주에 대한 pEC₅₀ 수치를 나타낸다.

[0290] 표 3. 돌연변이 주 A 내지 F에 대한 독성 시험 및 내성 시험의 결과 (FR로서 표현).

| N° | A | B | C | D | E | F | Tox | WT |
|----|-----|-----|-----|------|------|-----|-----|------|
| 1 | 4.3 | 8.7 | 2.1 | 2.0 | 6.2 | 10 | 4.9 | 8.5 |
| 2 | 1.7 | 3.6 | 1 | 3.8 | 3.1 | 3.9 | 4.7 | 8.01 |
| 3 | 3.0 | 3.8 | 2.6 | 3.0 | 7.1 | 6.8 | 4 | 7.9 |
| 4 | 2.3 | 1.9 | 1.7 | 1.9 | 2.4 | 2.0 | 4 | 7.8 |
| 5 | 1.9 | 8.3 | 2.0 | 2.0 | 4.2 | 6.5 | 4.2 | 7.8 |
| 6 | 2.5 | 7.1 | 1.6 | 1.4 | 2.0 | 7.9 | 4.3 | 7.7 |
| 7 | 1.8 | 2.6 | 1.7 | 2.4 | 5.9 | 1.9 | 4.1 | 7.7 |
| 8 | 1.7 | 5.0 | 1.5 | 1.5 | 2.0 | 1.7 | 4.2 | 7.7 |
| 9 | 1.3 | 6.2 | 2.0 | 1.9 | 3.0 | 6.3 | 4.2 | 7.6 |
| 10 | 1.4 | 1.3 | 1.3 | 1.3 | 1.5 | 2.0 | 4 | 7.6 |
| 11 | 1.5 | 4.7 | 1.4 | 3.4 | 3.4 | 3.5 | 4 | 7.4 |
| 21 | 1.0 | 1.1 | 0.7 | 0.33 | 0.56 | 1.2 | 4.0 | 6.8 |

[0291]

[0292] 인 비트로 약동학 연구

[0293] 상이한 화합물의 투과성은 32 내지 45의 세포 통과 수에서 Caco-2가 21 내지 25일 동안 24-으끼르 세포 배양액 중에서 자라는 Augustijns 등에 의해 기술된 Caco-2 시험 (Augustijns et al. (1998). Int. J.ofpharni, 166, 45-54)에 따라 평가된다. 세포 단층의 보전은 상피통과 전자 저항성(TEER)을 측정하여 확인하였다.

[0294] 시험은 pH 7.4 및 100 aM 도너 화합물 농도에서 수행되었다.

[0295] 열역학 조건 하에서의 가장 위장관 용액 중에서의 평형 용해성은 위 및 장의 상이한 부분에서의 화합물의 용해성 특성에 대한 좋은 척도이다. 가장 위액 (SGF) (펩신 없음)은 pH 1.5로 준비했다. 가장 장액(SIF) (담즙 없음)은 pH 5, pH 6.5, pH 7 및 pH 7.5로 준비했다. 실험 프로토콜은 1 mg의 화합물이 웰당 가해진 96-웰의 평평한 바닥의 마이크로플레이트를 사용하고 건조될때까지 증발시켰다. 화합물을 SGF 및 SIF 중에서 재용해화하고, 37°C에서 수평 셰이킹 장치 상에서 밤새 배양했다. 여과후, 화합물 농도를 UV-분광기에 의해 측정했다.

[0296] 래트 및 개에서의 경구 이용성

[0297] 화합물을 물 중의 DMSO, PEG400 또는 사이클로덱스틴 40% (CD40%) 중의 20 mg/ml 용액제 또는 현탁제로 제제화했다. 래트에 대한 대부분의 실험에 대해, 세 개의 투여 그룹을 형성했다: 1/DMSO 제제를 사용한 20 mg/kg으로의 단일한 복강내 투여량; 2/PEG400 제제를 사용한 20 mg/kg으로의 단일한 경구 투여량 및 3/사이클로덱스틴 제제를 사용한 20 mg/kg으로의 단일한 경구 투여량. 투여 후 규칙적인 시간 간격에서 혈액을 채취하여, 혈청 중의 약물 농도를 LC-MS 생분석 방법을 이용하여 측정했다.

[0298] 전신적 생체이용률의 증진

[0299] 기술된 유형의 화합물 (프로테아제-저해제)로, 간에서의 초회 통과 대사과정 및 혈장으로부터의 대사적 제거를 감소시킴으로써 전신적 이용률을 주목할만하게 증가시킬 수 있음이 공지되어 있다. 이러한 '증진(boosting)' 원리는 약물의 약물학적 작용에 대한 임상적 준비에서 적용할 수 있다. 이 원칙은 또한 Cyt-p450 대사 효소를 저해하는 화합물의 동시적 투여에 의해 래트 또는 개에서 모두 연구될 수 있다. 공지된 차단제는 예를 들어 리토나비르 및 케토코나졸이다.

[0300] 단백질 결합 분석 :

[0301] 인간 혈청 단백질 유사 알부민(HSA) 또는 α-1 산 당단백질 (AAG)은 많은 약물에 결합되어 이들 화합물의 활성을 감소시킬 수 있는 것으로 공지되어 있다. 본 화합물이 이 결합에 의해 역영향을 받는지를 결정하기 위해, 화합물의 항-HIV 활성은 인간 혈장의 존재 하에서 측정하여, 이들 단백질에 대한 프로테아제 저해제의 결합의 효과를 평가했다.

[0302] MT4 세포를 0.001-0.01 CCID₅₀ (세포 당 50% 세포 배양 감염성 투여량, CCID₅₀)의 다수의 감염에서 HIV-1 LAI로 감염시켰다. 1시간 배양 후, 세포를 세척하고, 10% FCS(foetal calf serum), 10% FCS + 1 mg/ml AAG (α-1 산 당단백질), 10% FCS + 45mg/ml HSA (인간 혈청 단백질) 또는 50% 인간 혈청(HS)의 존재 하에서 화합물의 순차적

희석물을 함유하는 96 웰 플레이트로 플레이팅했다. 5 또는 6 일 배양 후, EC₅₀ (세포 기초의 분석에서 50% 효과적인 농도)를 세포 생육성을 측정하거나 HIV 복제의 수준을 정량하여 계산한다. 세포 생육성은 상기 기술된 분석을 이용하여 측정한다. 10% FCS 또는 10% FCS + 1mg/ml AAG의 존재 하의 화합물의 순차적 희석물을 함유하는 96웰 플레이트로, HIV (야생형 또는 내성 주) 및 MT4 세포를 각각 200-250 CCID₅₀/웰 및 30,000 세포/웰의 최종 농도로 가했다. 5일의 배양 후(37 °C, 5% CO₂), 테트라졸륨색측정 MTT(3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디-페닐 테트라졸륨 브로마이드) 방법 (Pauwels et al. J Virol. Methods 1988, 20,309321)에 의해 세포 생육성을 측정했다.

[0303] 제제화

[0304] 활성 성분, *in casu* 화학식 (I)의 화합물을, 에탄올, 메탄올 또는 메틸렌 클로라이드, 바람직하게는, 에탄올 및 메틸렌 클로라이드의 혼합물과 같은 유기 용매 중에 용해시켰다. 비닐 아세테이트 (PVP-VA) 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC)와의 피롤비닐피롤리돈 코폴리머와 같은 폴리머(일반적으로 5mPa. s)를 에탄올, 메탄올 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매 중에서 용해시켰다. 적합하게는 폴리머를 에탄올 중에서 용해시킨다. 폴리머 및 화합물 용액을 혼합하고, 이어서 분무 건조시켰다. 화합물/폴리머의 비율은 1/1 내지 1/6로부터 선택된다. 중간 범위는 1/1.5 및 1/3였다. 적합한 비율은 1/6 였다. 분무 건조된 분말, 고체 분말을 이어서 투여를 위한 캡슐 내에 채웠다. 한 캡슐 내의 약물 로드는 사용되는 캡슐의 크기에 따라 50 내지 100 mg의 범위였다.

[0305] 필름-코팅 정제

[0306] 핵정의 제조

[0307] 100 g의 활성 성분, *in casu* 화학식 (I)의 화합물, 570 g 락토오스 및 200 g 녹말의 혼합물을 잘 섞은 후, 약 200 ml의 물 중의 5 g 소듐 도데실 설페이트 및 10 g 피롤비닐피롤리돈의 용액으로 적셨다. 젖은 분말 혼합물을 체치고, 건조시키고, 다시 체쳤다. 그 후 거기에 100 g 미정질 셀룰로스 및 15 g 경화 식물유를 가했다. 전체를 잘 섞고, 정제로 압축하여 각각 10 mg의 활성 성분을 포함하는 10,000 정제를 얻었다.

[0308] 코팅

[0309] 75 ml의 변성된 에탄올 중의 10 g 메틸셀룰로스의 용액에, 5 g의 에틸셀룰로스 in 150 ml의 디클로로메탄 중의 5 g의 에틸셀룰로스의 용액을 가했다. 그 후 거기에 75 ml의 디클로로메탄 및 2.5 ml 1,2,3-프로판에트리올을 가했다. 10 g의 폴리에틸렌 글리콜을 녹이고 75 ml의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 후자의 용액을 전자에 가한 후, 거기에 2.5 g의 마그네슘 옥타데카노에이트, 5 g의 피롤비닐피롤리돈 및 30 ml의 농축된 색 현탁액을 가하고 전체를 균질화했다. 핵정을 코팅 양상으로 얻어진 혼합물로 코팅했다.