



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년11월28일  
(11) 등록번호 10-0777885  
(24) 등록일자 2007년11월13일

(51) Int. Cl.  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2006-7006293  
(22) 출원일자 2006년03월31일  
심사청구일자 2006년03월31일  
번역문제출일자 2006년03월31일  
(65) 공개번호 10-2006-0070571  
공개일자 2006년06월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/IB2004/003153  
국제출원일자 2004년09월28일  
(87) 국제공개번호 WO 2005/033107  
국제공개일자 2005년04월14일  
(30) 우선권주장  
0323236.0 2003년10월03일 영국(GB)  
(뒷면에 계속)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO 01/90106 A1  
WO 90/38680 A1

(73) 특허권자  
화이자 인코포레이티드  
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트  
235  
(72) 발명자  
스터플, 폴, 안토니  
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스케이프  
로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트  
(74) 대리인  
김창세

전체 청구항 수 : 총 12 항

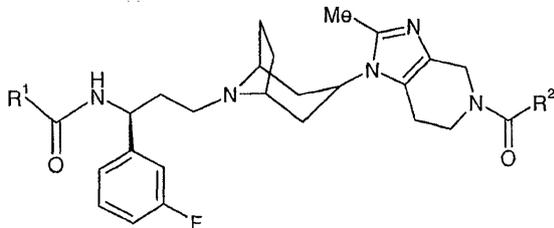
심사관 : 김경미

(54) HIV 및 염증 치료를 위한 CCR5 수용체 길항제 활성을 갖는 이미다조피리딘 치환된 트로판 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<화학식 I>



식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본원에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 화합물은 케모킨 CCR5 수용체 활성의 조절제, 특히 길항제이다. CCR5 수용체의 조절제는 다양한 염증성 질환 및 상태의 치료, 및 HIV 및 유전학적으로 관련된 레트로바이러스에 의한 감염의 치료에 유용할 수 있다.

(30) 우선권주장

0325020.6 2003년10월27일 영국(GB)

0418566.6 2004년08월19일 영국(GB)

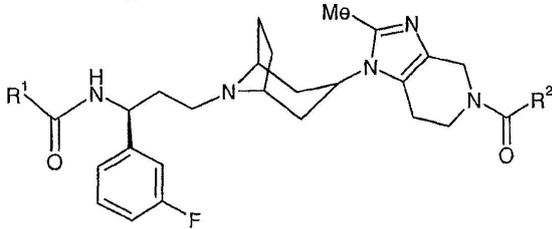
---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:

<화학식 I>



식 중,

R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬이고, 상기 알킬은 CF<sub>3</sub>으로 임의로 치환된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 메틸인 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 CF<sub>3</sub>으로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 메틸, 에틸 또는 i-프로필인 화합물.

**청구항 6**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>가 시클로프로필 또는 시클로부틸인 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서,

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-아세틸-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드;

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-시클로부탄카르보닐-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드;

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-시클로프로판카르보닐-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드;

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부틸-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드;

N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-5-프로피오닐-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시

클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드;

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-부틸릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로  
[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드;

N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-5-(2,2-디메틸-프로피오닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)  
-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드;

N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로-프로피오닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피  
리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드

로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, HIV, HIV와 유전학적으로 관련된 레트로 바이러스의 감염, AIDS, 류마티스성 관절염 또는 이식 거부 반응을 치료하기 위한 제약 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 1종 이상의 추가 치료제를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

(A) 하기 화학식 II의 화합물을 통상적인 카르복실산/아민 커플링 조건 하에 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 방법;

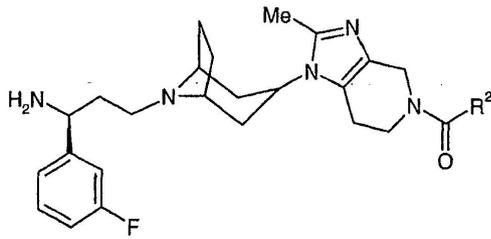
(B) 하기 화학식 XVI의 화합물을 통상적인 카르복실산/아민 커플링 조건 하에 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키는 방법;

(C) 하기 화학식 XIX의 알데하이드를 통상적인 조건 하에 하기 화학식 XX의 아민으로 환원성 아민화하는 방법;

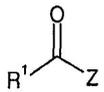
- (D) 하기 화학식 XXI의 니트릴을 통상적인 조건 하에 화학식 XX의 아민으로 환원성 아민화하는 방법;
- (E) 하기 화학식 XX의 아민 또는 그의 염을 통상적인 알킬화 조건 하에 하기 화학식 XXII의 화합물로 알킬화하는 방법;
- (F) 하기 화학식 XXIII의 엔아미드를 통상적인 환원 조건 하에 비대칭 환원시키는 방법; 또는
- (G) 화학식 II의 아민 또는 그의 금속염 (즉, 탈양성자화된 형태)을 통상적인 조건 하에 하기 화학식 XXIV의 에스테르와 반응시키는 방법

을 포함하는, 제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 제조 방법.

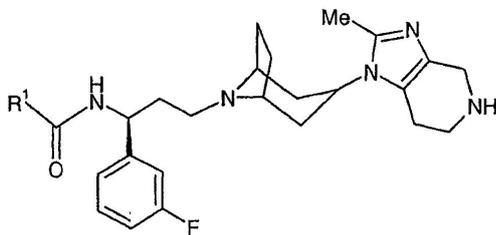
<화학식 II>



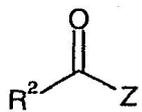
<화학식 III>



<화학식 XVI>



<화학식 V>

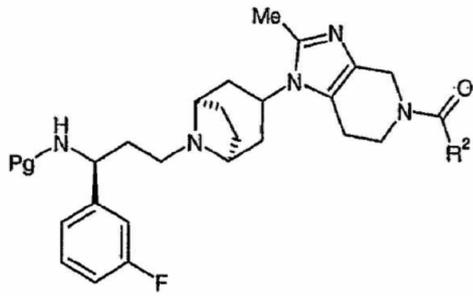


<화학식 XIX>

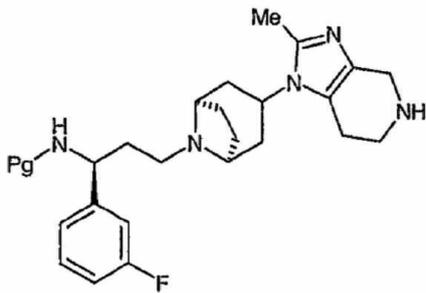




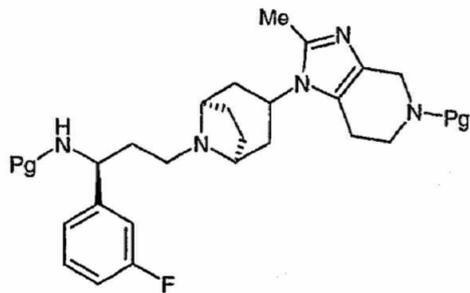
<화학식 IV>



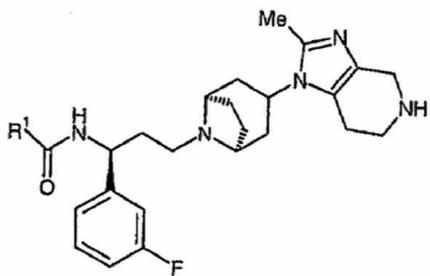
<화학식 VI>



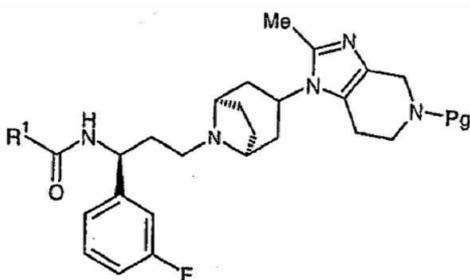
<화학식 VII>



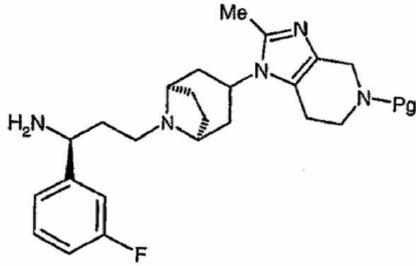
<화학식 XVI>



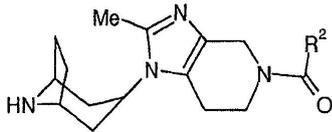
<화학식 XVII>



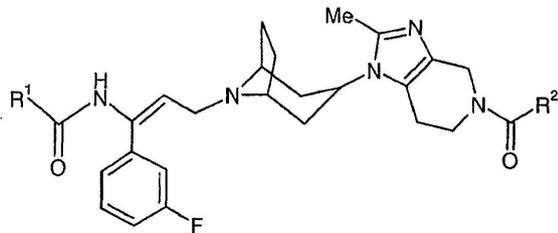
<화학식 XVIII>



<화학식 XX>



<화학식 XXIII>



식 중,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제 1 항에 정의된 바와 같고,

Pg는 아미노 보호기이다.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 1종 이상의 추가 치료제와의 조합물로서, 상기 추가 치료제가 HIV 단백질 분해효소 억제제, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 및 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 억제제로부터 선택되는 것인 HIV 치료용 조합물.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 트로판 유도체, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다.

<2> 보다 특히, 본 발명은 케모킨 CCR5 수용체의 조절, 특히 길항 작용이 관련된 장애를 포함하는 다양한 장애의 치

료에서 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄 유도체의 용도에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 유전학적으로 관련된 레트로바이러스 감염 (및 이에 따른 후천성 면역결핍 증후군, AIDS) 및 염증성 질환의 치료에 유용하다.

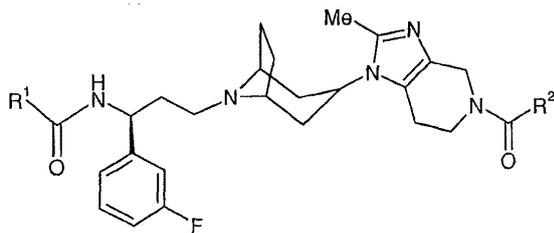
**배경 기술**

- <3> "케모킨(chemokine)"이란 "화학주성 사이토킨"의 단축형이다. 케모킨은 공통의 중요한 구조적 특징을 가지며 백혈구를 유인하는 능력을 가지는 거대 족의 단백질을 포함한다. 백혈구 화학주성 인자로서 케모킨은 염증과 감염에 대한 체내 반응 모두에 필수 과정인 체내 다양한 조직으로의 백혈구의 유인에 있어서 필수적인 역할을 한다. 케모킨 및 그의 수용체가 염증 및 감염성 질환의 병리학에 대하여 중추적이기 때문에 케모킨 및 그의 수용체의 활성을 조절, 바람직하게는 길항하는데 활성을 가지는 제제가 이러한 염증 및 감염성 질환의 치료학적 치료에 유용하다.
- <4> 케모킨 수용체 CCR5는 염증 및 감염성 질환의 치료에 특히 중요하다. CCR5는 케모킨, 특히 MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$  라고 지칭되는 대식세포 염증 단백질(MIP), 및 활성화시 조절되고 정상 T 세포가 발현하여 분비하는 단백질 (RANTES; Regulated upon Activation and is Normal T-cell Expressed and Secreted)에 대한 수용체이다.

**발명의 상세한 설명**

- <5> 본 발명에 와서야 효과적이고 선택적인 CCR5 수용체의 조절제, 특히 길항제인 화합물 군을 발견하였다.
- <6> 본 발명의 제1 측면에 따라, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체가 제공된다.

**화학식 I**



- <7>
- <8> 식 중,
- <9> R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;
- <10> R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬이고, 상기 알킬은 CF<sub>3</sub>으로 임의로 치환된다.
- <11> 기 또는 기의 일부로서 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄를 포함한다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸을 들 수 있다. 용어 "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 의미한다.
- <12> 한 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.
- <13> 추가의 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메틸이다.
- <14> 추가의 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 CF<sub>3</sub>으로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.
- <15> 추가의 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 시클로프로필 또는 시클로부틸이다.
- <16> 추가의 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 메틸, 에틸 또는 i-프로필이다.
- <17> 본 발명은 화학식 I의 화합물의 정의에 일치되는, 상기에 기재된 바와 같은 본 발명의 실시양태의 모든 조합을 포함하는 것으로 이해된다.
- <18> 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체 (여기서, 유도체

는 그의 염 및 용매화물 뿐만 아니라 복합체, 전구약물 및 동위원소 표지된 화합물을 포함함)를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물, 특히 화학식 I의 화합물이다. 상기에서 언급된 본 발명의 화합물은 그의 다형체 및 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

- <19> 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염은 그의 산부가염 및 염기염을 포함한다.
- <20> 적합한 산부가염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예로는 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트, 비술페이트, 보레이트, 브로마이드, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염을 들 수 있다.
- <21> 적합한 염기염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메트아민 및 아연 염이 있다.
- <22> 적합한 염에 대한 재고를 위해 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]을 참조한다.
- <23> 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염은 하기 3가지 방법,
- <24> (i) 화학식 I의 화합물을 원하는 산과 반응시키는 방법;
- <25> (ii) 화학식 I의 화합물의 적합한 전구체로부터 산- 또는 염기-불안정 보호기를 제거하거나, 또는 적합한 시클릭 전구체, 예를 들어 락톤 또는 락탐을 바람직한 산을 사용하여 개환시키는 방법; 또는
- <26> (iii) 화학식 I의 화합물의 염을 적당한 산과 반응시키거나 또는 적합한 이온 교환 칼럼을 사용하여 또다른 염으로 전환시키는 방법
- <27> 중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다.
- <28> 상기 3가지 반응은 모두 일반적으로 용액에서 수행된다. 염은 용액으로부터 침전되고, 여과로 수집될 수 있거나, 또는 용매의 증발로 회수될 수 있다. 염에서 이온화 정도는 완전한 이온화에서 거의 비이온화까지 다양할 수 있다.
- <29> 본 발명의 화합물은 비용매화 형태 및 용매화 형태 모두로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본원에서 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기재하는 데 사용된다. 용어 '수화물'은 상기 용매가 물인 경우 사용된다.
- <30> 복합체는 포접 화합물, 즉, 상기에 언급된 용매화물과 대조적으로 약물 및 호스트가 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재하는 약물-호스트 내포 복합체를 포함한다. 또한 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재할 수 있는 2종 이상의 유기 및(또는) 무기 성분을 함유하는 제약물의 복합체가 포함된다. 얻어진 복합체는 이온화, 부분적으로 이온화 또는 비이온화될 수 있다. 이러한 복합체의 재고를 위해 문헌 [J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975)]를 참조한다.
- <31> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 형태로 결정화되는 능력, 다형태성으로 공지된 특징을 가질 수 있고, 이러한 모든 다형체 형태 ("다형체")가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 다형태성은 일반적으로 온도 또는 압력 또는 둘 모두의 변화에 대한 반응으로서 발생할 수 있고, 또한 결정화 과정에서의 변화로부터 유발될 수 있다. 다형체는 다양한 물리적 특성, 일반적으로 x-선 회절 패턴, 용해도 거동에 의해 구별될 수 있고, 화합물의 용점이 다형체를 구별하는 데 이용된다.
- <32> 그 자체로는 약리 활성이 거의 없거나 없을 수 있는 화학식 I의 화합물의 특정 유도체가 체내 또는 신체 상에 투여시, 예를 들어 가수분해에 의해 원하는 활성을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체를 "전구약물"이라 언급한다. 전구약물의 용도에 대한 추가의 정보는 문헌 ['Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella)] 및 ['Bioreversible Carriers in Drug

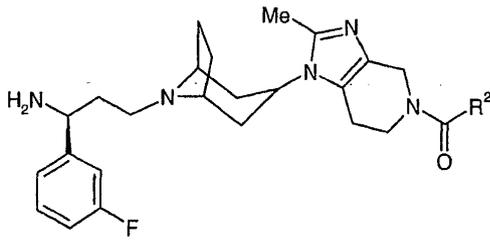
Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾아볼 수 있다.

- <33> 본 발명에 따른 전구약물은, 예를 들어 화학식 I의 화합물 내에 존재하는 적합한 관능기를, 예를 들어 문헌 ["Design of Prodrugs" by H Bundgaard(Elsevier, 1985)]에 기재된 "전구-잔기"로서 당업자에게 공지된 특정 잔기로 치환함으로써 제조할 수 있다.
- <34> 제2 아미노 관능성 (-NHR, 여기서 R ≠ H)을 갖는 화학식 I의 화합물로서, 본 발명에 따른 전구약물의 예로는 수소가 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알카노일로 치환되어 생성된 그의 아마이드를 들 수 있다.
- <35> 상기 예 및 본 발명에 따른 전구약물 형태의 다른 예에 따른 치환기의 추가 예는 상기에 언급된 참조문헌에서 찾아볼 수 있다.
- <36> 또한, 특정 화학식 I의 화합물은 그 자체가 다른 화학식 I의 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다.
- <37> 또한, 약물 투여시 생체내에서 형성되는 화학식 I 화합물의 대사물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명에 따른 대사물의 일부 예로는,
- <38> (i) 메틸기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 그의 히드록시메틸 유도체 (-CH<sub>2</sub>H- → -CH<sub>2</sub>OH);
- <39> (ii) 3차 아미노기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 그의 2차 아미노 유도체 (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> → -NHR<sup>1</sup> 또는 -NHR<sup>2</sup>);
- <40> (iii) 2차 아미노기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 그의 1차 유도체 (-NHR → -NH<sub>2</sub>);
- <41> (iv) 페닐 잔기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 그의 페놀 유도체 (-Ph → -PhOH); 및
- <42> (v) 아마이드기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우, 그의 카르복실산 유도체 (-CONH<sub>2</sub> → COOH)를 들 수 있다.
- <43> 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 추가의 비대칭 탄소 원자를 함유하여 2개 이상의 입체이성질체로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물 중 트로판 고리의 이미다졸 치환은 엔도- 또는 엑소-배열일 수 있고, 따라서 기하이성질체인 시스/트랜스 (또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 상기 화합물이 예를 들어 케토기를 함유하는 경우, 호변이성질화 현상 ('호변이성')이 발생할 수 있다. 단일 화합물이 하나 이상의 이성질 형태로 나타날 수 있다.
- <44> 하나 이상의 이성질 형태 및 그의 하나 이상의 혼합물로 나타나는 화합물 뿐만 아니라 모든 광학 이성질체, 기하이성질체 및 호변이성질체 형태를 비롯한 화학식 I 화합물의 모든 입체이성질체가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 상대 이온이 광학적으로 활성이거나 (예를 들어, D-라테이트 또는 L-리신), 또는 라세미체 (예를 들어, DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌)인 산부가염 또는 염기염도 포함된다.
- <45> 엔도-배열의 트로판 고리의 이미다졸 치환이 바람직하다.
- <46> 엔도/엑소 이성질체는 당업계에 공지된 통상적인 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정으로 분리될 수 있다.
- <47> 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상의 기술로는 적합한 광학적 순수 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 이용한 라세미체의 분할을 들 수 있다.
- <48> 별법으로, 라세미체 (또는 라세미 전구체)를 적합한 광학 활성 화합물, 예를 들어 알콜, 또는 화학식 I의 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우, 산 또는 염기, 예컨대 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 반응시킬 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및(또는) 분별 결정화로 분리될 수 있고, 부분입체이성질체 중 하나 또는 둘 모두가 당업계에 익히 공지된 수단에 의해 상응하는 순수 거울상이성질체(들)로 전환될 수 있다.
- <49> 본 발명의 키랄 화합물 (및 그의 키랄 전구체)은, 0 내지 50%, 전형적으로는 2 내지 20%의 이소프로판올, 및 0 내지 5%의 알킬아민, 전형적으로는 0.1%의 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 전형적으로는 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상을 갖는 비대칭 수치 상에서 크로마토그래피, 전형적으로는 HPLC를 이용하여 거울상이성질

체가 풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용리액의 농축으로 풍부한 혼합물이 수득된다.

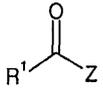
- <50> 입체이성질체성 응집체(conglomerate)는 당업계에 공지된 통상의 기술 (예를 들어, 문헌 ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994)] 참조)로 분리될 수 있다 .
- <51> 본 발명은 또한 하나 이상의 원자가 동일 원자 번호를 갖지만, 자연계에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된, 모든 제약상 허용가능한 동위원소-표지된 화학식 I 화합물을 포함한다.
- <52> 본 발명의 화합물에 포함시키기 적합한 동위원소의 예로는 수소 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$  및  $^3\text{H}$ , 탄소 동위원소, 예컨대  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ , 염소 동위원소, 예컨대  $^{36}\text{Cl}$ , 불소 동위원소, 예컨대  $^{18}\text{F}$ , 요오드 동위원소, 예컨대  $^{123}\text{I}$  및  $^{125}\text{I}$ , 질소 동위원소, 예컨대  $^{13}\text{N}$  및  $^{15}\text{N}$ , 산소 동위원소, 예컨대  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ , 인 동위원소, 예컨대  $^{32}\text{P}$ , 및 황 동위원소, 예컨대  $^{35}\text{S}$ 를 들 수 있다.
- <53> 특정 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사선 동위원소를 포함하는 화합물은 약물 및(또는) 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사선 동위원소인 3중 수소, 즉  $^3\text{H}$ , 및 탄소-14, 즉  $^{14}\text{C}$ 가 도입의 용이성 및 손쉬운 검출 수단의 관점에서 상기 목적에 특히 유용하다.
- <54> 보다 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉  $^2\text{H}$ 로의 치환은 더 큰 대사적 안정성으로부터 야기된 특정 치료적 이점, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소를 얻을 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다.
- <55> 양전자 방출 동위원소, 예컨대  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 으로의 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영술(Positron Emission Topography; PET)에 유용할 수 있다.
- <56> 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업계에 공지된 통상적인 기술, 또는 기존에 사용되던 비-표지 시약 대신 적합한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <57> 본 발명에 따른 제약상 허용가능한 용매화물로는 결정화 용매가 동위원소로 치환될 수 있는 것, 예를 들어  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -아세톤 및  $\text{d}_6$ -DMSO를 들 수 있다.
- <58> 바람직한 화학식 I의 화합물로는 실시예 1 내지 8의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 들 수 있다.
- <59> 일반적인 방법 및 반응식은 다음과 같다:
- <60>  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 달리 언급하지 않는 한 상기에서 정의된 바와 같고; Z는 OH, 또는 카르복실산 활성화기, 예컨대 클로로 또는 1H-이미다졸-1-일이고; EsGp는 에스테르-형성기, 예컨대  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고; Pg는 아미노 보호기, 예컨대 boc이고; ArLg는 방향족 친핵성 치환에 적합한 이탈기, 예컨대 문헌 [Jerry March, Advanced Organic Chemistry (4th edition), Wiley Interscience, 1992, page 652] (본원에 참조로 인용됨)에 개시된 것들, 예를 들어 F, Cl, Br, OMe 또는 OEt이고; boc는 t-부톡시카르보닐이고; DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고; DCM은 디클로로메탄이고; THF는 테트라히드로푸란이고; Lg는 지방족 친핵성 치환에 적합한 이탈기, 예컨대 Cl, Br, I 및 술폰산 에스테르 (예를 들어, 토실레이트, 메실레이트 및 트리플레이트)를 비롯한 문헌 [Jerry March, ibid, page 352] (본원에 참조로 인용됨)에 개시된 것들이고; WSCDI는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드이고; DCC는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드; HOAT는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸이고; HOBt는 1-히드록시벤조트리아졸 수화물이고; HBTU는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이다.
- <61> 제1 방법 (A)에 따라, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물을 통상적인 카르복실산/아민 커플링 조건 하에 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 편리하게는, 상기 커플링은 하기 반응식 1, 단계 (i)과 관련하여 하기에 기재된 조건 하에서 수행된다.

**화학식 II**



<62>

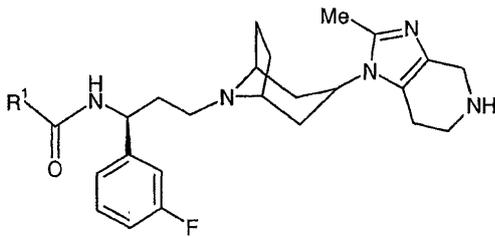
**화학식 III**



<63>

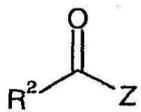
<64> 제2 방법 (B)에 따라, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물을 통상적인 카르복실산/아민 커플링 조건 하에 하기 화학식 V의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 편리하게는, 상기 커플링은 하기 반응식 1a, 단계 (i)과 관련하여 하기에 기재된 조건 하에서 수행된다.

**화학식 XVI**



<65>

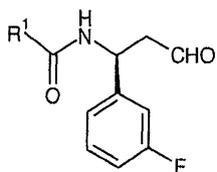
**화학식 V**



<66>

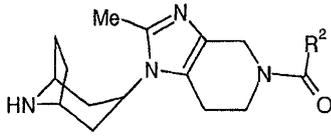
<67> 제3 방법 (C)에 따라, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XIX의 알데하이드를 통상적인 조건 하에 하기 화학식 XX의 아민으로 환원성 아민화하여 제조할 수 있다. 편리하게는, 상기 환원성 아민화는 하기 반응식 1, 단계 (g)와 관련하여 하기에 기재된 조건 하에서 수행된다.

**화학식 XIX**



<68>

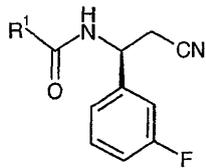
**화학식 XX**



<69>

<70> 제4 방법 (D)에 따라, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XXI의 니트릴을 통상적인 조건 하에 화학식 XX의 아민으로 환원성 아민화하여 제조할 수 있다. 편리하게는, 상기 환원성 아민화는 하기 반응식 1, 단계 (g)와 관련하여 하기에 기재된 조건 하에서 수행된다.

**화학식 XXI**



<71>

<72> 제5 방법 (E)에 따라, 화학식 I의 화합물은 화학식 XX의 아민을 통상적인 알킬화 조건 하에 하기 화학식 XXII의 화합물로 알킬화하여 제조할 수 있다. 편리하게는, 상기 알킬화는 적합한 용매, 예컨대 할로알칸 (예를 들어, DCM), 알콜 (예를 들어, 에탄올) 또는 에테르 (예를 들어, THF)에서 임의로 염기, 예컨대 아민 (예를 들어, 트리에틸아민 또는 N-에틸-N,N-디이소프로필아민)의 존재하에 상온 내지 승온 (예를 들어, 환류 온도)에서 수행된다.

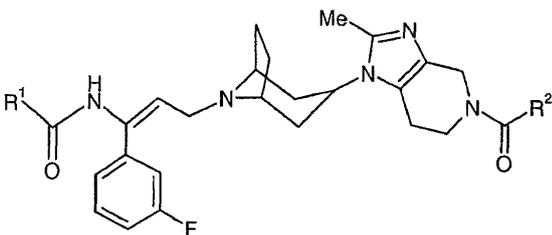
**화학식 XXII**



<73>

<74> 또다른 방법 (F)에 따라, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XXIII의 엔아미드를 통상적인 환원 조건 하에 비대칭 환원하여 제조할 수 있다. 편리하게는, 상기 비대칭 환원은 0 °C 내지 환류 온도 및 임의로 승압에서 전이 금속, 예컨대 Rh, Ru, Pd, Pt, Ir 또는 Ti (예를 들어, 0.001 내지 0.1 몰당량으로 존재); 키랄 리간드, 예컨대 BINAP (2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸), toI-BINAP (2,2-비스(디-p-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸), Du-PHOS (1,2-비스(2,5-디메틸포스폴라노)벤젠) 또는 펜-포스 (Penn-Phos) (P,P'-1,2-페닐렌비스(엔도-2,5-디메틸-7-포스파비시클로[2,2,1]헵탄) (예를 들어, 0.001 내지 0.2 몰당량으로 존재); 수소 공여체, 예컨대 분자 수소, 페닐실란, 2-프로판올 또는 포름산암모늄의 존재하에 용매, 예컨대 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올 또는 2-프로판올), 니트릴 (예를 들어, 아세트니트릴), 에스테르 (예를 들어, 에틸 아세테이트), 에테르 (예를 들어 THF) 또는 톨루엔에서 수행된다.

**화학식 XXIII**



<75>

<76> 또다른 방법 (G)에 따라, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 아민 또는 그의 금속염 (즉, 탈양성자화된 형태)을

통상적인 조건 하에 하기 화학식 XXIV의 에스테르와 반응시켜 제조할 수 있다. 편리하게는, 상기 반응은 과량의 염기, 예컨대 아민 (예를 들어, 트리에틸아민 또는 N-에틸-N,N-디이소프로필아민), 임의의 촉매의 존재 하에 공용매로서 물이 존재하거나 존재하지 않는 적합한 용매, 예컨대 할로알칸 (예를 들어, DCM), 에테르 (예를 들어, THF), 에스테르 (예를 들어, 에틸 아세테이트) 또는 톨루엔에서 수행된다. 별법으로, 상기 반응은 효소-촉매의 존재 하에 공용매로서 물이 존재하거나 존재하지 않는 적합한 용매, 예컨대 할로알칸 (예를 들어, DCM), 에테르 (예를 들어, THF), 에스테르 (예를 들어, 에틸 아세테이트) 또는 톨루엔에서 수행된다.

**화학식 XXIV**



<77>

<78> 화학식 I의 화합물 및 그의 중간체의 제조에 대한 일반적인 방법을 추가로 설명하는 반응식은 다음과 같다.

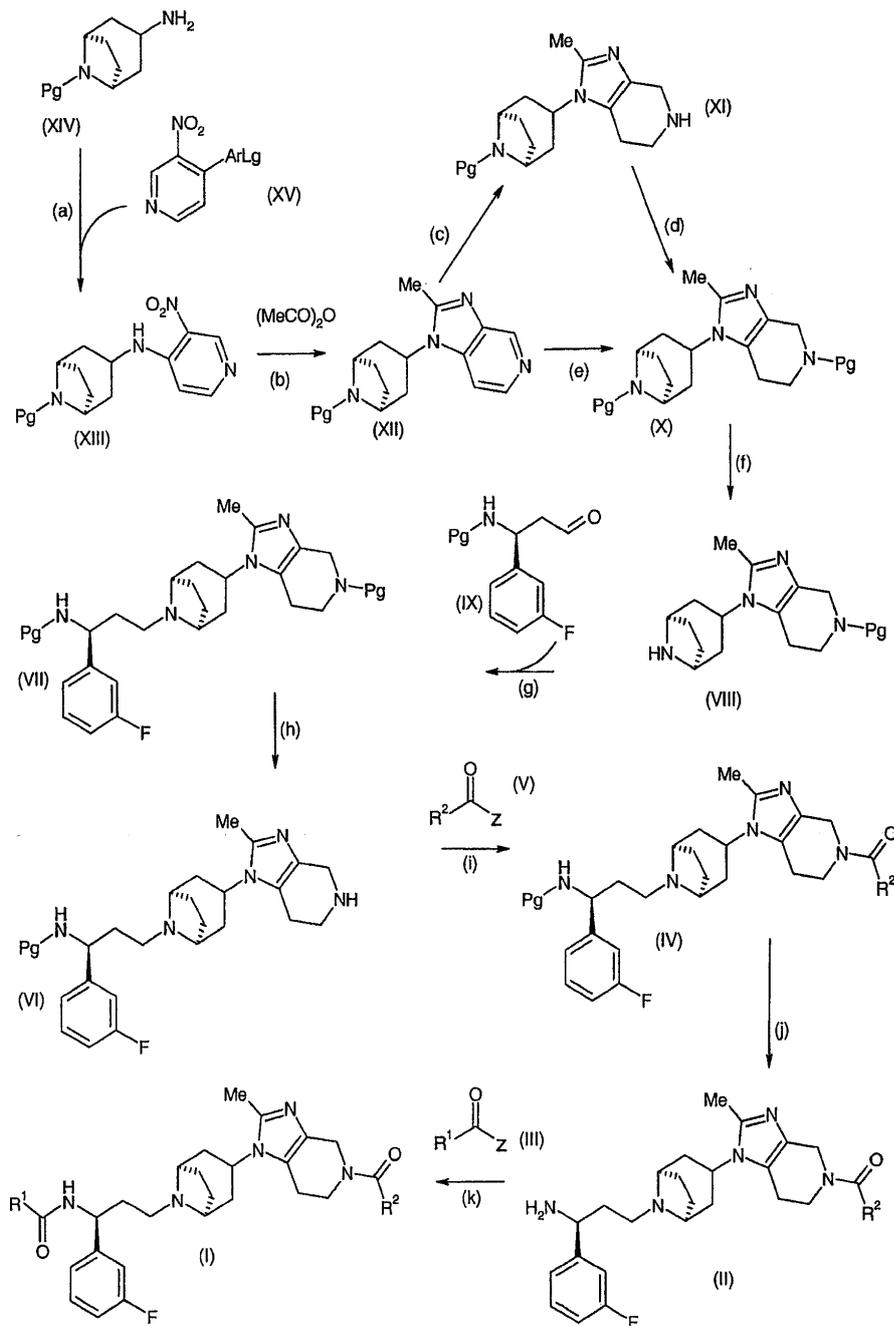
<79> 화학식 I의 화합물 또는 그의 중간체의 제조를 위한 반응식에 기재된 일부 방법은 가능한 일부 치환기에는 적용할 수 없음을 당업자는 이해할 것이다.

<80> 상기에 기재된 것과 상이한 순서로 반응식에 기재된 변법을 수행하거나, 또는 하나 이상의 변법을 변형시켜 원하는 화학식 I의 화합물을 제공하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음을 당업자는 또한 이해할 것이다.

<81> 다음의 반응식에서 설명된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 합성 중 임의의 단계에서, 바람직하지 않은 부 반응을 방지하기 위해 분자 중의 하나 이상의 민감성 기를 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음을 당업자는 또한 이해할 것이다. 특히, 아미노기를 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제조에서 사용된 보호기는 통상적인 방식으로 사용될 수 있다. 예컨대, 본원에서 참조로 인용되고, 또한 이러한 기의 제거 방법을 기재하고 있는 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Green and Peter G M Wuts, third edition, (John Wiley and Sons, 1999)]에 기재된 것들을 참조한다.

<82> 아미노 보호기인 boc, 벤질옥시카르보닐, 메톡시카르보닐, 벤질 및 아세틸이 화학식 I의 화합물 및 그의 중간체의 제조에 특히 유용하다.

반응식 1



<83>

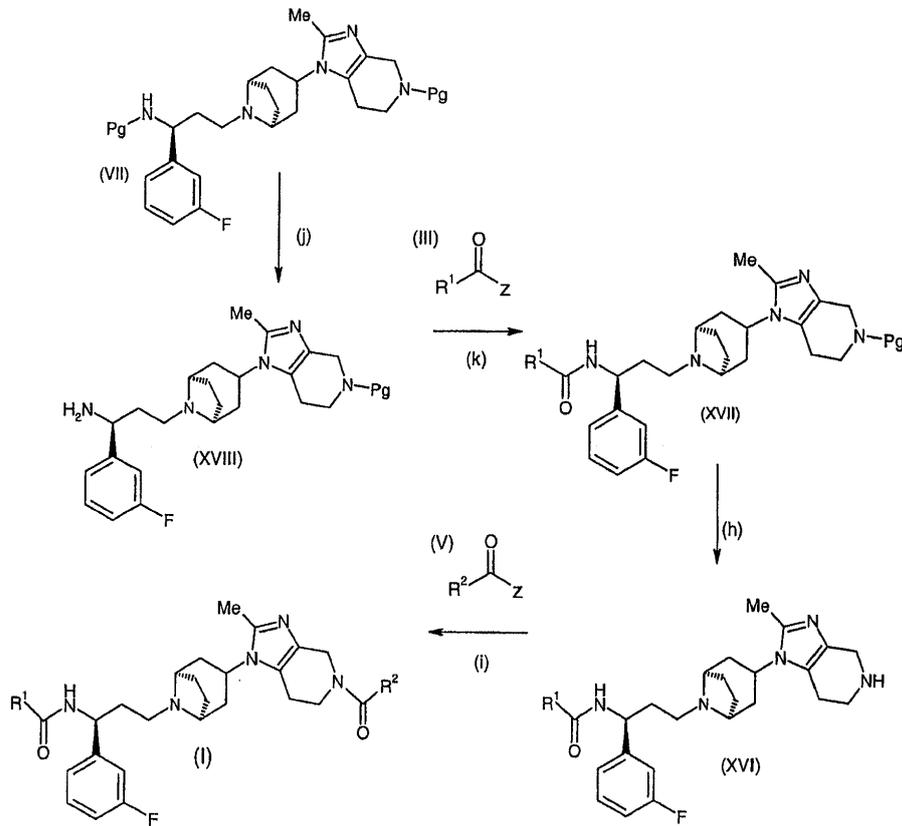
<84> 상기 반응식 1을 구체적으로 참고하여, 이에 기술된 변법을 다음과 같이 수행할 수 있다:

<85> (a) 화학식 XV의 니트로피리딘 상의 이탈기를 화학식 XIV의 아민으로 치환시키는 것은 상온 내지 승온 (예를 들어, 약 120 °C 이하)에서 염기, 예컨대 아민 (예를 들어, 트리에틸아민 또는 N-에틸-N,N-디이소프로필아민) 또는 알칼리 금속 카르보네이트 (예를 들어, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)의 존재 하에 용매, 예컨대 알콜 (예를 들어, 메탄올 또는 에탄올), 니트릴 (예를 들어, 아세트니트릴) 또는 아미드 (예를 들어, DMF)에서 편리하게 수행된다.

<86> (b) 화학식 XII의 이미다조피리딘은 화학식 XIII의 아미노-니트로피리딘의 환원 및 동일계 내(in situ) 고리화로 제조될 수 있다. 상기 환원은 환원제, 예컨대 철분말, 용매, 예컨대 카르복실산 (예를 들어, 아세트산)의 존재 하에 상온 내지 약 120 °C 이하에서 편리하게 수행된다. 중간체 아미노-아미노피리딘의 결정화는 승온 (예를 들어, 약 140 °C)에서 아세트산 무수물을 첨가하여 편리하게 수행된다.

- <87> (c) 화학식 XII의 이미다조피리딘을 화학식 XI의 이미다조피리딘으로 환원시키는 것은 상온 내지 승온 (예를 들어, 80 °C 이하) 및 승압, 예컨대 수소 150 내지 500 kPa (예를 들어, 수소 400 kPa)에서 적합한 촉매, 예컨대 전이 금속 촉매, 예를 들어 백금 (예를 들어, 산화백금) 또는 팔라듐 (예를 들어, 수산화팔라듐 또는 탄소상 팔라듐) 촉매의 존재 하에 용매, 예컨대 알콜 (예를 들어, 메탄올 또는 에탄올) 또는 카르복실산 (예를 들어, 아세트산)에서 편리하게 수행된다.
- <88> (d) 화학식 XI의 이미다조피리딘은 알킬 클로로포르메이트 (예를 들어, 메틸 클로로포르메이트)와의 반응으로 제조될 수 있다. 상기 반응은 용매, 예컨대 할로알칸 (예를 들어, DCM) 또는 에테르 (예를 들어, THF)에서 염기, 예컨대 아민 (예를 들어, 트리에틸아민 또는 N-에틸-N,N-디이소프로필아민)을 사용하여 실온에서 편리하게 수행된다.
- <89> (e) 단계 (c) 및 (d)에 대한 별법으로, 화학식 XII의 이미다조피리딘을 알킬 클로로포르메이트 (예를 들어, 메틸클로로포르메이트) 및 아민 염기 (예를 들어, 트리에틸아민 또는 N-에틸-N,N-디이소프로필아민)로 처리하여 4원 중간체를 수득하고, 이를 통상적인 조건 하에서 환원시킨다. 편리하게는, 메틸 클로로포르메이트를 용매, 예컨대 에테르 (예를 들어, THF) 또는 할로알칸 (예를 들어, DCM)의 존재하에 상온에서 화학식 XII의 이미다조피리딘에 첨가하여 4원 중간체를 수득하고, 이어서 알칼리 금속 할라이드, 예컨대 수소화붕소리튬을 담은 (예를 들어, 약 -70 °C) 조건 하에 첨가하여 환원시킨다. 생성된 중간체를 상온 내지 승온 (예를 들어, 약 80 °C 이하)에서 적합한 촉매, 예컨대 전이 금속 촉매, 예를 들어 팔라듐 (예를 들어, 수산화팔라듐 또는 탄소상 팔라듐) 촉매의 존재 하에 용매, 예컨대 알콜 (예를 들어, 메탄올 또는 에탄올) 또는 카르복실산 (예를 들어, 아세트산)에서 촉매 수소화하여 더 환원시킨다.
- <90> (f) 보호기가 아세틸 보호기 또는 유사기인 경우, 그의 제거는 승온, 예컨대 60 내지 100 °C에서 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨) 또는 산, 예컨대 무기산 (예를 들어, HCl)으로 처리하여 편리하게 수행된다.
- <91> (g) 화학식 VII의 화합물은 화학식 IX의 알데히드를 화학식 VIII의 아민으로 환원성 아민화하여 제조된다. 편리하게는, 상기 반응은 상온에서 산, 예컨대 유기산 (예를 들어, 아세트산)의 존재 하에 용매, 예컨대 에테르 (예를 들어, THF) 또는 할로알칸 (예를 들어, DCM)에서 알칼리 금속 수소화 환원제, 예컨대 트리아세톡시수소화붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨 또는 수소화붕소나트륨을 사용하여 수행된다.
- <92> (h) 단계 (d)에서의 보호가 메톡시카르보닐기로 이루어지는 경우, 그의 제거는 승온 (예를 들어, 100 °C)에서 용매, 예컨대 수성 알콜 (예를 들어, H<sub>2</sub>O/프로판-2-올) 중 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)로 처리하여 편리하게 수행된다.
- <93> (i) 산/아민 커플링은 화학식 VI의 아민 및 화학식 V의 산 클로라이드, 과량의 산 수용체, 예컨대 트리에틸아민 또는 N-에틸-N,N-디이소프로필아민, 용매, 예컨대 할로알칸 (예를 들어, DCM) 또는 에테르 (예를 들어, THF)를 사용하여 상온에서 편리하게 수행된다.
- <94> 별법으로, 산/아민 커플링은 시약, 예컨대 WSCDI 또는 DCC 및 HOBt 또는 HOAt로 활성화되는 화학식 V의 산; 과량의 산 수용체, 예컨대 트리에틸아민 또는 N-에틸-N,N-디이소프로필아민, 용매, 예컨대 할로알칸 (예를 들어, DCM) 또는 에테르 (예를 들어, THF)를 사용하여 상온에서 수행된다.
- <95> (j) 보호기가 boc 보호기인 경우, 그의 제거는 0 °C 내지 상온에서 산, 예컨대 무기산 (예를 들어, 무수 HCl) 또는 트리플루오로아세트산의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 에스테르 (예를 들어, 에틸 아세테이트), 할로알칸 (예를 들어, DCM) 또는 에테르 (예를 들어, THF)에서 편리하게 수행된다.
- <96> (k) 산/아민은 상기 단계 (i)에서 기재된 조건 하에 화학식 II의 아민 및 화학식 III의 산 또는 산 클로라이드를 사용하여 편리하게 수행된다.
- <97> 원하는 화학식 I의 화합물을 제공하기 위해, 반응식 I에 기재된 하나 이상의 변형이 상기에 기재된 바와 상이한 순서로 수행될 수 있거나 또는 변형될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.
- <98> 반응식 1의 한 변형에서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 Ia에 예시된 바와 같이 단계 (h) 내지 (k)를 상이한 순서로 수행하여 제조될 수 있다.

반응식 1a



<99>

<100> 화학식 XX의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 중간체와 유사한 구조의 화합물이고, 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

<101> 화학식 III, V, IX, XV, XIX, XXI, XXII 및 XXIII의 화합물은 공지된 화합물이거나, 또는 통상적인 화학 (예를 들어, 본원에 참조로 인용된 WO 01/90106 (특히 5 내지 19면) 참조)으로 제조될 수 있다.

<102> 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 유도체는 인간을 비롯한 동물에서 약리학적 활성을 갖기 때문에 유용하다. 보다 특히, CCR5 수용체의 조절과 관련된 장애의 치료에 유용하다. 특히 관심의 대상이 되는 질환 상태로는 HIV, HIV에 유전학적으로 관련된 레트로바이러스의 감염, AIDS 및 염증성 질환을 들 수 있다.

<103> 본 발명의 화합물은 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭 섬유증, 천식, 폐경기증, 비염 및 만성부비동염을 비롯한 호흡기 장애의 치료에 사용될 수 있다.

<104> 치료될 수 있는 기타 상태는 상이한 기관에서 T-세포 전달에 의해 개시되거나, 영향을 받거나, 또는 임의의 다른 방식으로 이에 관련되는 상태들이다. 본 발명의 화합물이 이러한 상태, 특히 CCR5 또는 CCR5 케모킨과의 관련성이 밝혀진 상태, 보다 특히 다중 경화증; 관절염, 예컨대 류마티스성 관절염, 척추관절병증, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신홍반루푸스 및 소아 관절염; 및 이식 거부 반응, 특히 고체 기관 이식, 예컨대 심장, 폐, 간, 신장 및 췌장 이식 (예를 들어, 신장 및 폐 동종 이식) (단, 여기에만 제한되지는 않음)의 치료에 유용할 수 있는 것으로 기대된다. CCR5 또는 CCR5 케모킨과 유사한 관련성이 밝혀진 기타 상태로는 크론병 및 궤양성 결장염을 비롯한 염증성 장질환; 자궁내막증; I형 당뇨병; 신장 질환, 예컨대 사구체 질환 (예를 들어, 사구체신염); 섬유증, 예컨대 간, 폐 및 신장 섬유증; 만성 췌장염; 감염성 폐질환; 뇌염, 예컨대 HIV 뇌염; 만성 심부전증; 허혈심장질환; 건선; 뇌졸중; 비만; CNS 질환, 예컨대 AIDS 관련 치매 및 알츠하이머 질환; 빈혈; 재협착; 죽상경화판; 아토피 피부염; 만성 췌장염; 암, 예컨대 비-호지킨(non-Hodgkin's) 림프종, 카포시(Kaposi's) 육종, 흑색종 및 유방암; 통증, 예컨대 침해성통증 및 신경병성 통증 (예를 들어, 말초 신경병성 통증); 및 수술, 감염, 손상 또는 기타 외상 상해로 초래된 스트레스성 반응을 들 수 있고, 여기에만 제한되지는 않는다.

- <105> CCR5 수용체의 조절에 관련된 감염성 질환으로는 급성 및 만성 간염성 B형 바이러스 (HBV) 및 간염성 C형 바이러스 (HCV) 감염; 림프절 페스트, 패혈성 페스트 및 페 페스트; 마마 바이러스 감염, 예컨대 천연두; 톡소포자충증 감염; 마이코박테리아 감염; 파동편모충 감염, 예컨대 샤가스병(Chagas' disease); 폐렴; 및 사이토스포리디오시스(cytosporidiosis)를 들 수 있다.
- <106> 케모킨 및 케모킨 수용체 차단제의 가능한 적용에 대한 최근의 재고에 대해서는 문헌 [Cascieri, M.A., and Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic intervention", Curr. Opin. Chem. Biol., 4(4), 420-7 (August 2000)]을 참조한다.
- <107> 따라서, 또다른 측면에서 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <108> 또다른 측면에서, 본 발명은 CCR5 수용체의 조절이 관련된 장애의 치료를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <109> 또다른 측면에서, 본 발명은 HIV, HIV에 유전학적으로 관련된 레트로바이러스 감염, AIDS 또는 염증성 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <110> 또다른 측면에서, 본 발명은 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 기관지염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 천식, 폐경기증, 비염 및 만성부비동염을 비롯한 호흡기 장애의 치료를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <111> 또다른 측면에서, 본 발명은 다중 경화증, 류마티스성 관절염 또는 이식 거부 반응의 치료를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <112> 또다른 측면에서, 본 발명은 염증성 장질환; 자궁내막증; I형 당뇨병; 신장 질환; 섬유증; 만성 췌장염; 감염성 폐질환; 뇌염; 만성 심부전증; 허혈심장질환; 건선; 뇌졸중; 비만; CNS 질환; 빈혈; 재협착; 죽상경화관; 아토피 피부염; 만성 췌장염; 암; 통증; 또는 수술, 감염, 손상 또는 기타 외상 상해로 초래된 스트레스성 반응의 치료를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <113> 또다른 측면에서, 본 발명은 HBV, HCV, 페스트, 마마 바이러스, 톡소포자충증, 마이코박테리아, 파동편모충, 폐렴 또는 사이토스포리디오시스의 치료를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <114> 또다른 측면에서, 본 발명은 CCR5 수용체의 조절이 관련된 장애 치료용 의약 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 제공한다.
- <115> 또다른 측면에서, 본 발명은 CCR5 수용체의 조절이 관련된 장애를 갖는 포유동물을 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체의 유효량으로 치료하는 것을 포함하는, 포유동물 장애의 치료 방법을 제공한다.
- <116> 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비결정질 생성물로 투여될 수 있다. 침전법, 결정화법, 동결 건조법, 스프레이 건조법 또는 증발 건조법과 같은 방법에 의해, 예를 들어 고체 플러그, 산재, 또는 필름으로 이를 수득할 수 있다. 상기 목적을 위해 극초단파 또는 방사선 주기 건조법을 사용할 수 있다.
- <117> 이들을 단독으로, 또는 1종 이상의 본 발명의 다른 화합물 또는 1종 이상의 다른 약물 (또는 그의 임의의 조합물)과 함께 투여할 수 있다. 일반적으로, 이들은 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제와 함께 제제로서 투여될 것이다. 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 나타내는 것으로 본원에서 사용된다. 부형제의 선택은 투여하는 특정 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 영향 및 투여형의 특성과 같은 요인에 크게 좌우될 것이다.
- <118> 본 발명의 화합물을 전달하기에 적합한 제약 조성물 및 그의 제조 방법은 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 이러한 조성물 및 그의 제조 방법은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 알 수 있다.
- <119> 본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 삼키는 것을 수반하여 화합물이 위장관으로 들어가게 할 수 있거나, 또는 흡착 또는 설하 투여를 사용하여 화합물이 직접적으로 구강으로부터 혈류로 들어가게 할 수 있다.

- <120> 경구 투여에 적합한 제형으로는 고체 제제, 예컨대 정제, 과립제, 액제 또는 산제를 함유하는 캡슐제, 로젠지 (액제-충진된 것을 포함함), 츄잉제, 다중- 및 나노-과립제, 젤제, 고형 액제, 리포솜, 필름제 (점막 흡입제를 포함함), 소란(ovule), 스프레이 및 액상 제제를 들 수 있다.
- <121> 액상 제제로는 현탁액제, 액제, 시럽 및 엘릭시르를 들 수 있다. 상기 제제는 연질 또는 경질 캡슐제에서 충전제로서 사용될 수 있으며, 전형적으로 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및(또는) 현탁제를 포함할 수 있다. 액상 제제는 또한 예를 들어 향낭(sachet)으로부터의 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.
- <122> 본 발명의 화합물은 또한 급속 용해, 급속 봉해 투여형 (예컨대, 문헌 [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 by Liang and CheN (2001)]에 기재된 것)로 사용될 수 있다.
- <123> 정제 투여형의 경우, 투여량에 따라 약물은 투여형 중 0.1 중량% 내지 80 중량%, 보다 전형적으로는 1 중량% 내지 60 중량%, 예컨대 5 중량% 내지 50 중량%로 구성될 수 있다. 약물 이외에, 일반적으로 정제는 봉해제를 함유한다. 봉해제의 예로는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 전분, 예비 젤라틴화 전분 및 나트륨 알기네이트를 들 수 있다. 일반적으로, 봉해제는 투여형 중 0.1 중량% 내지 25 중량%, 보다 전형적으로는 0.5 중량% 내지 20 중량%, 예컨대 1 중량% 내지 15 중량%를 차지할 수 있다.
- <124> 결합제는 일반적으로 정제 제제에 응집성을 부여하기 위해 사용한다. 적합한 결합제로는 미세결정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 고무, 폴리비닐피롤리돈, 예비 젤라틴화 전분, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 들 수 있다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토스 (일수화물, 스프레이-건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 크실리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 탄산칼슘 및 이염기성 인산칼슘 이수화물을 함유할 수 있다.
- <125> 정제는 또한 임의로 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 유동화제, 예컨대 이산화규소 및 활석을 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 계면활성제는 정제 중 0.2 중량% 내지 5 중량%를 차지할 수 있고, 유동화제는 정제 중 0.2 중량% 내지 1 중량%를 차지할 수 있다.
- <126> 정제는 또한 일반적으로 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아릴푸마레산나트륨, 및 스테아르산마그네슘과 황산라우릴나트륨의 혼합물을 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제 중 0.25 중량% 내지 10 중량%, 바람직하게는 정제 중 0.5 중량% 내지 3 중량%를 차지한다.
- <127> 기타 가능한 성분으로는 항-산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 미각 차폐제를 들 수 있다.
- <128> 대표적인 정제는 약 80% 이하의 약물, 약 10 중량% 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 중량% 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 봉해제, 및 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다.
- <129> 정제 블렌드를 직접 또는 물리로 압착하여 정제를 형성할 수 있다. 방법으로 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부를 습식-, 건식- 또는 용융-과립화, 용융 응고 또는 압출한 후 타정할 수 있다. 최종 제제는 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나 비코팅될 수 있으며, 심지어 캡슐화될 수도 있다.
- <130> 정제 제제는 문헌 ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)]에서 논의되어 있다.
- <131> 경구 투여용 고체 제제는 속방출 및(또는) 변형방출되도록 제형화될 수 있다. 변형방출 제제로는 지연형-, 지속형-, 주기형-, 제어형-, 타겟형- 및 프로그램형 방출을 들 수 있다.
- <132> 본 발명의 목적에 적합한 변형방출 제제는 미국 특허 제6,106,864호에 기재되어 있다. 기타 적합한 방출 기술, 예컨대 고 에너지 분산, 및 삼투성 및 코팅 입자의 상술은 문헌 [Verma et al, Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14 (2001)]에서 알 수 있다. 제어방출을 달성하기 위한 츄잉 고무의 사용은 WO 00/35298호에 기재되어 있다.
- <133> 본 발명의 화합물은 또한 혈류 또는 근육 또는 내장에 바로 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 방법으로는 정맥내, 동맥내, 복막내, 경막내, 심실내, 전립선관내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하 투여를 들 수 있다. 비경구 투여에 적합한 장치로는 바늘 (미세바늘 포함) 주사기, 무침 주사기 및 주입 기기를 들 수 있다.

- <134> 비경구 제제는 전형적으로 부형제, 예컨대 염, 카르보히드레이트 및 완충제 (바람직하게는 pH 3 내지 9)를 함유할 수 있는 수성 액제이나, 특정 용도를 위해서, 보다 적합하게는 이들을 멸균 비-수성 액제, 또는 적합한 비히클 (예컨대 발열물질-무함유 멸균수)과 함께 사용되는 건조된 형태로 제형화시킬 수 있다.
- <135> 예를 들어, 동결건조에 의한 멸균 조건 하에서의 비경구 제제의 제조는 당업계에 익히 공지된 표준 제약 기술을 이용하여 용이하게 수행될 수 있다.
- <136> 비경구용 액제의 제조에 사용되는 본 발명의 화합물의 용해도는 적합한 제제화 기술, 예컨대 가용성-촉진제의 사용에 의해 증가시킬 수 있다.
- <137> 비경구 투여용 제제는 속방출 및(또는) 변형방출되도록 제형화될 수 있다. 변형방출 제제로는 지연형-, 지속형-, 주기형-, 제어형-, 타겟형- 및 프로그램형 방출을 들 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 화합물은 화합물의 변형방출을 제공하는 이식 용기로 투여하기 위해 고체, 반고체 또는 요변성(thixotropic) 액체로 제형화할 수 있다. 상기 제제의 예로는 약물-코팅된 스텐트(stent) 및 PGLA 미세구가 있다.
- <138> 본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉, 피부 또는 경피 투여할 수 있다. 상기 목적을 위한 전형적인 제제로는 겔제, 히드로겔제, 로션, 액제, 크림, 연고, 산포제, 드레싱제, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대 및 미세유체가 있다. 리포솜을 또한 사용할 수 있다. 전형적인 담체로는 알콜, 물, 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 들 수 있다. 침투 촉진제가 포함될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 by Finin and Morgan (October 1999)] 참조).
- <139> 국소 투여의 기타 방법으로는 전기천공, 이온영동, 음과영동, 초음파영동 및 미세바늘 또는 무침 (예를 들어, 파워젝(Powderject; 상표명), 바이오젝(Bioject; 상표명) 등) 주사가 있다.
- <140> 국소 투여용 제제는 속방출 및(또는) 변형방출되도록 제형화될 수 있다. 변형방출 제제로는 지연형-, 지속형-, 주기형-, 제어형-, 타겟형- 및 프로그램형 방출을 들 수 있다.
- <141> 본 발명의 화합물은 전형적으로 또한 건조 산제 흡입기로부터의 건조 산제 (예를 들어, 락토스를 갖는 건조 블렌드 중 혼합물로서 단독, 또는 예를 들어 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 혼합 성분 입자)의 형태로, 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저(atomiser) (바람직하게는, 전기유체역학을 이용하여 미세 미스트를 생성하는 하아 아토마이저) 또는 네브라이저(nebuliser)로부터의 에어로졸 스프레이로, 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않고 비강내 또는 흡입 투여될 수 있다. 비강용 산제는 생접착제, 예를 들어 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- <142> 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네브라이저는, 예를 들어 에탄올 (임의로, 수성 에탄올), 또는 화합물의 분산, 용해 또는 방출 연장에 적합한 별도 제제, 용매로서의 활성 추진제(들) 및 임의의 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레에이트, 올레산 또는 올리고아세트산을 포함하는 본 발명의 화합물의 액제 또는 현탁액제를 함유한다.
- <143> 건조 산제 또는 현탁액제로 사용하기 전에, 약물 생성물은 흡입에 의해 전달하기에 적합한 크기 (전형적으로, 5 마이크론 미만)로 미분화된다. 이는 임의의 적합한 분쇄법, 예컨대 나선형 제트 미분쇄(spiral jet milling), 유체 베드 제트 미분쇄(fluid bed jet milling), 초임계 유체 공정으로 수행되어 나노입자, 고압균질액 또는 스프레이 건제를 형성할 수 있다.
- <144> 흡입 또는 취입에 사용하기 위한 캡슐제 (예를 들어, 젤라틴 또는 HPMC로부터 제조됨), 수포제 및 카트리지는 본 발명의 화합물, 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분, 및 성능 조절제, 예컨대 1-류신, 만니톨 또는 스테아르산마그네슘의 분말 믹스를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수물 또는 일수화물, 바람직하게는 일수화물의 형태일 수 있다. 기타 적합한 부형제로는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 크실리톨, 프럭토스, 수크로스 및 트레할로스를 들 수 있다.
- <145> 전기유체역학을 이용하여 미세 미스트를 생성하는 아토마이저에 사용하기에 적합한 액상 제제는 발동 당 본 발명의 화합물 1  $\mu\text{g}$  내지 20 mg을 함유할 수 있으며, 발동 용량은 1  $\mu\text{l}$  내지 100  $\mu\text{l}$ 로 가변할 수 있다. 전형적인 제제는 본 발명의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 염화나트륨을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용할 수 있는 또다른 용매로는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다.
- <146> 적합한 향미제, 예컨대 멘솔 및 레보멘솔, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 나트륨을 흡입/비강내 투여

용으로 의도되는 본 발명의 제제에 첨가할 수 있다.

- <147> 흡입/비강내 투여용 제제는, 예를 들어 폴리(DL-락트산-코글리콜산) (PLGA)을 사용하여 속방출 및(또는) 변형방출되도록 제형화될 수 있다. 변형방출 제제로는 지연형-, 지속형-, 주기형-, 제어형-, 타겟형- 및 프로그램형 방출을 들 수 있다.
- <148> 건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 투여 단위는 측정된 양을 전달하는 밸브를 이용하여 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 일반적으로 측정된 투여량 또는 본 발명의 화합물을 1  $\mu$ g 내지 10 mg 함유하는 "피프"가 투여되도록 정해진다. 전체 일일 투여량은 일반적으로 1  $\mu$ g 내지 20 mg 범위일 것이며, 이는 하루에 걸쳐 단일 투여, 또는 보다 일반적으로는 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- <149> 본 발명의 화합물을 예를 들어 좌제, 질좌제 또는 관장제 형태로 직장내 또는 질내 투여할 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 기재이지만 다양한 대안물이 경우에 따라 사용될 수 있다.
- <150> 직장내/질내 투여용 제제는 속방출 및(또는) 변형방출되도록 제형화될 수 있다. 변형방출 제제로는 지연형-, 지속형-, 주기형-, 제어형-, 타겟형- 및 프로그램형 방출을 들 수 있다.
- <151> 본 발명의 화합물을 또한 전형적으로 등장성의 pH 조정된 멸균 염수 중 미분 현탁액 또는 용액의 점액제 형태로 직접 눈 또는 귀에 투여할 수 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 다른 제제로는 연고, 생분해성 (예를 들어, 흡수 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성 (예를 들어, 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 과립 또는 소포 시스템, 예컨대 노이즈(noise) 또는 리포좀을 들 수 있다. 중합체, 예컨대 가교 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로스성 중합체, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어 젤란 고무를 보존제, 예컨대 염화벤즈알코올과 함께 혼입할 수 있다. 상기 제제는 또한 이온영동에 의해 전달될 수 있다.
- <152> 안구/귀 투여용 제제는 속방출 및(또는) 변형방출되도록 제형화될 수 있다. 변형방출 제제로는 지연형-, 지속형-, 주기형-, 제어형-, 타겟형- 및 프로그램형 방출을 들 수 있다.
- <153> 본 발명의 화합물을 가용성 거대분자물, 예컨대 시클로덱스트린 및 그의 적합한 유도체, 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 합하여 임의의 상기 투여 방식의 투여에 사용하기 위한 그들의 용해도, 분해율, 미각 차폐능, 생체이용률 및(또는) 안정성을 개선시킬 수 있다.
- <154> 예를 들어, 약물-시클로덱스트린 복합체는 일반적으로 대부분의 투여형 및 투여 경로에 있어 유용한 것으로 밝혀져 있다. 포접 및 비-포접 복합체 둘 다를 사용할 수 있다. 약물과 직접적으로 복합체를 형성하기 위한 별법으로서, 시클로덱스트린을 보조 첨가제, 즉 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용할 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린이 상기 목적에 가장 통상적으로 사용되며, 이들의 예는 국제 특허 출원 WO 91/11172호, WO 94/02518호 및 WO 98/55148호에서 알 수 있다.
- <155> 예를 들어, 특정 질환 또는 상태를 치료하는 목적을 위해 본 발명의 화합물과 또다른 치료제의 조합물을 투여하는 것이 바람직하므로, 2종 이상의 제약 조성물 (이들 중 적어도 하나는 본 발명에 따른 화합물을 함유함)을 분리하게는 조성물의 동시투여에 적합한 키트 형태로 조합할 수 있다는 것도 본 발명의 범위 내에 속한다.
- <156> 따라서, 본 발명의 키트는 이들 중 적어도 하나가 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 함유하는 2종 이상의 제약 조성물을 포함하며, 이는 상기 조성물을 분리하여 보유하기 위한, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할 호일 패키지를 의미한다. 상기 키트의 예로는 정제, 캡슐제 등의 패키징에 사용되는 잘 알려진 수포 팩이다.
- <157> 본 발명의 키트는 예를 들어 경구 및 비경구와 같은 상이한 투여형로 투여하거나, 상이한 투여 간격으로 분리된 조성물을 투여하거나, 또는 서로에 대해 분리된 조성물을 적정하는데 특히 적합하다. 적용을 돕기 위해, 키트는 전형적으로 투여 지시서를 포함하며, 소위 메모리 보조물을 제공할 수 있다.
- <158> 약 65 kg 내지 70 kg의 체중을 갖는 인간 환자에게 투여하기 위해, 본 발명의 화합물의 1일 총 투여량은 전형적으로 투여 방식, 환자의 연령, 상태 및 체중에 따라 1 내지 10,000 mg, 예컨대 10 내지 1,000 mg, 예를 들어 25 내지 500 mg의 범위이고, 임의의 경우에 의사의 최종 판단에 따라 결정될 것이다. 1일 총 투여량은 단일 투여 또는 분할 투여로 투여될 수 있다.
- <159> 따라서, 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체를 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

- <160> 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 유도체는 종래의 화합물에 비해 보다 선택적이고, 보다 신속한 작용 개시를 갖고, 보다 효능이 있고, 보다 잘 흡수되고, 보다 안정적이고, 대사에 보다 저항성을 갖고, 감소된 '음식 효과'를 갖고, 개선된 안전성 프로파일을 갖고, 또는 다른 보다 많은 바람직한 특성(예를 들어, 용해도 또는 흡습성과 관련된 것)을 갖는 이점을 갖는다.
- <161> 특히, 본 발명의 화합물은 HERG 칼륨 채널에서 감소된 억제 활성을 갖는다. 심장 작용 전위 지속의 연장(QT 연장)은 HERG 칼륨 채널에서의 작용 때문인 것으로 확인되었다(문헌 [Expert Opinion of Pharmacotherapy, 2, pp. 947-973, 2000]). QT 연장은 토르사드 데 포인트(Torsades de Pointes) (TdP)의 치명적인 심실 부정맥을 유발하기 쉬운 가능성을 갖는 것으로 공지되어 있다. 유사하거나 개선된 약동학을 갖는, HERG 칼륨 채널에서의 더 감소된 억제 활성을 나타내는 화합물의 제공에서, 본 발명은 더 개선된 심장 안전성을 갖는 치료상 효과적인 CCR5 길항제인 화합물을 제공한다.
- <162> 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 유도체는 단독으로 또는 병용 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 1종 이상의 추가 치료제의 공동 투여 및 이를 함유하는 조성물을 포함하는 실시양태는 본 발명의 범위에 포함된다. 종종 병용 요법으로서 언급되는 이러한 다중 약물 치료법은 CCR5 케모킨 수용체 조절에 의해 매개되거나 이와 관련된 임의의 질환 또는 상태, 특히 인간 면역결핍 바이러스 HIV에 의한 감염의 치료 및 예방에 사용될 수 있다. 이러한 병용 요법의 사용은 특히 인간 면역결핍 바이러스 HIV 및 관련 병원성 레트로바이러스의 감염 및 합병증의 치료 및 예방에 대하여 이러한 치료가 필요하거나 이러한 환자가 될 가능성이 높은 환자에서 적절하다. 이러한 레트로바이러스 병원균이 비교적 단기간 내에 상기 환자에게 투여되는 임의의 단독요법에 대하여 내성이 있는 균주로 진화하는 능력은 문헌에 공지되어 있다. HIV에 대해 권유되는 치료는 고효율 항-레트로바이러스 요법(Highly Active-Retroviral Therapy) 또는 HAART라 불리는 병용 약물 치료이다. HAART는 3종 이상의 HIV 약물을 조합시킨다. 따라서, 본 발명의 치료법 및 제약 조성물은 단일요법의 형태로 본 발명의 화합물을 이용할 수 있지만, 상기 방법 및 조성물은 또한 본 발명의 1종 이상의 화합물을 본원에 추가로 상세히 기재된 1종 이상의 추가 치료제와 조합하여 공동 투여하는 병용 요법의 형태로 사용될 수 있다.
- <163> 본 발명의 추가의 실시양태에서, 본 발명의 조합법은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체, 및 하기로부터 선택되는 1종 이상의 추가 치료제로 치료하는 것을 포함한다: 인디나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 넬피나비르, 로피나비르, 암프레나비르, 아타자나비르, 티프라나비르, AG1859 및 TMC114를 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않는 HIV 단백질분해 효소 억제제 (PI); 네비라핀, 델라비르딘, 카프라비린, 에파비렌즈, 5-([3,5-디에틸-1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일]옥시)이소프탈로니트릴, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체, 5-([3-시클로프로필-1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]옥시)이소프탈로니트릴, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체, GW-8248; GW-5634 및 TMC125를 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTI); 지도부딘, 디다노신, 잘시타빈, 스타부딘, 라미부딘, 아바카비르, 아데포비르 디피복실, 테노포비르, 엠트리시타빈 및 알로부딘을 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않는 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NRTI); N-((1S)-3-[3-(3-이소프로필-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-페닐프로필)-4,4-디플루오로시클로헥산카르복사미드, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체, 메틸 1-엔도-8-((3S)-3-(아세틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체, 메틸 3-엔도-8-((3S)-3-(아세틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체, 에틸 1-엔도-8-((3S)-3-(아세틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체, Sch D, ONO4128, GW873140, AMD-887 및 CMPD-167를 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않는 기타 CCR5 길항제; BMS806, BMS-488043, 5-((1S)-2-((2R)-4-벤조일-2-메틸-피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-에톡시)-4-메톡시-피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 및 4-((1S)-2-((2R)-4-벤조일-2-메틸-피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-에톡시)-3-메톡시-N-메틸-벤즈아미드를 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않는 CD4를 갖는 gp120의 상호작용 억제제; 엔푸비리딘, T1249, PRO 542 및 PRO 140을 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않는 표적 세포로 HIV의 진입을 억제하는 기타 제제; L-870, 810을 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않는 통합효소 억제제; 및 RNaseH 억제제.
- <164> 또한, 1종 이상의 추가 치료제와 함께 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유

도체의 조합물이 본 발명의 범위 내에 포함되며, 여기서 상기 추가 치료제는 증식 억제제, 예를 들어 히드록시우레아; 면역조절제, 예컨대 과립구 대식세포 콜로니 자극 성장 인자 (예를 들어, 사르그라모스틴), 타키킨인 수용체 조절제 (예를 들어, NK1 길항제) 및 다양한 형태의 인터페론 또는 인터페론 유도체; 기타 케모킨 수용체 작용제/길항제, 예컨대 CXCR4 길항제 (예를 들어, AMD-070); 바이러스 전사 또는 RNA 복제를 충분히 억제, 붕괴 또는 감소시키는 제제, 예컨대 tat (전사 트랜스 활성화제) 또는 nef (음성 조절 인자) 억제제; 역전사 효소, 예컨대 Tat 또는 Nef 이외의 바이러스에 의해 발현되는 1종 이상의 단백질의 번역을 실질적으로 억제, 붕괴 또는 감소 (단백질 발현의 하향 조절 또는 1종 이상의 단백질의 길항 작용을 포함하지만, 여기에만 제한되지는 않음)시키는 제제; CCR5 수용체 발현에 영향을 주는, 특히 하향 조절하는 제제; CCR5 수용체 내재화 유도 케모킨, 예컨대 MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES 및 그의 유도체; 바이러스 감염을 억제하거나, 또는 다른 매카니즘을 통해 HIV 감염된 개체의 상태 또는 증상을 개선하는 기타 제제로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 제제를 포함한다.

<165> CCR5 수용체 발현에 영향을 미치는 (특히, 하향 조절하는) 제제로는 면역억제제, 예컨대 칼시뉴린 억제제 (예를 들어, 타크롤리무스 및 시클로스포린 A); 스테로이드; 사이토킨 생성 또는 신호전달을 간섭하는 제제, 예컨대 야누스 키나제(Janus Kinase) (JAK) 억제제 (예를 들어, 3-((3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일)-3-옥소-프로피오니트릴을 비롯한 JAK-3 억제제), 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체; 사이토킨 항체 (예를 들어, 바실릭시맙 및 다클리주맙을 비롯한 인터루킨-2 (IL-2) 수용체를 억제하는 항체); 및 세포 활성화 또는 세포 순환을 간섭하는 제제, 예컨대 라파마이신을 들 수 있다.

<166> 또한, 본 발명의 화합물의 대사 속도를 늦추어 환자에게 노출을 증가시키는 1종 이상의 추가 치료제와 함께 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체의 조합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 방식으로 노출을 증가시키는 것은 부스팅(boosting)으로 공지되어 있다. 이는 본 발명의 화합물의 효능을 증가시키거나, 부스팅되지 않은 투여로서 동일한 효능을 얻기 위해 필요한 투여량을 감소시키는 이점을 갖는다. 본 발명의 화합물의 대사는 P450 (CYP450) 효소, 특히 CYP 3A4, 및 UDP 글루쿠로노실 전이 효소 및 술폰화 효소에 의한 접합으로 수행되는 산화 공정을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물에 환자의 노출을 증가시키는 데 사용될 수 있는 제제는 시토크롬 P450 (CYP450) 효소의 1종 이상의 이소형의 억제제로서 작용할 수 있는 것이다. 이렇게 억제될 수 있는 CYP450의 이소형으로는 CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4를 들 수 있고, 여기에만 제한되지는 않는다. CYP3A4를 억제하는 데 사용될 수 있는 적합한 제제로는 리토나비르, 사퀴나비르 또는 케토나졸을 들 수 있고, 여기에만 제한되지는 않는다.

<167> 상기에 기재된 바와 같이 조합 약물 치료는 동일하거나 상이한 작용 메카니즘을 갖는 화합물 2종 이상을 포함할 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 따라서, 단지 예시로서 조합물은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 NRTI; 1종 이상의 NRTI 및 PI; 1종 이상의 NRTI 및 또다른 CCR5 길항제; PI; PI 및 NNRTI; NNRTI 등을 포함할 수 있다.

<168> 본 발명의 화합물 이외의 치료제의 사용을 필요로 할 수 있는 치료 효능의 필요성 이외에, 예컨대 기본적으로 또는 근본적으로 CCR5 케모킨 수용체 조절된 질환 또는 상태를 간접적으로 수반하거나 이로부터 직접 발병하는 질환 또는 상태의 치료에서와 같이 본 발명의 화합물과 또다른 치료제의 조합물의 사용을 강요하거나 강력히 추천하는 추가의 근본적 이유가 있을 수 있다. 예를 들어, 기본적으로 CCR5 케모킨 수용체 조절된 질환 또는 상태가 HIV 감염 및 증식인 경우, 간염성 C형 바이러스 (HCV), 간염성 B형 바이러스 (HBV), 인 유두종 바이러스 (HPV), 기회성 감염 (세균성 및 진균성 감염 포함), 신생종 및 치료받을 환자의 면역 저하 상태의 결과로서 발병하는 기타 상태를 치료하는 데 필수적이거나 최소한 바람직할 수 있다. 다른 치료제가 예를 들어 초기 및 기초적 HIV 감염을 동반하는 통증 및 감염에 면역 자극을 제공하거나 이를 치료하기 위하여 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다.

<169> 이에 따라, 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 유도체와 병용하기 위한 치료제로는 간염 치료를 위한 인터페론, 폐결핵된 인터페론 (예를 들어, 페그인터페론 알파-2a 및 페그인터페론 알파-2b), 라미부딘, 리바비린 및 엠트리시타빈; 항진균제, 예컨대 플루코나졸, 포스플루코나졸, 이트라코나졸 및 보리코나졸; 항균제, 예컨대 아지트로마이신 및 클라리트로마이신; AIDS 관련 카포시 육종의 치료를 위한 인터페론, 다우노루비신, 독소루비신 및 파클리탁셀; 및 거대세포바이러스 (CMV) 망막염 치료를 위한 시도포비르, 포미비르센, 포스카르넛, 잔시클로비르 및 발시트르를 들 수 있다.

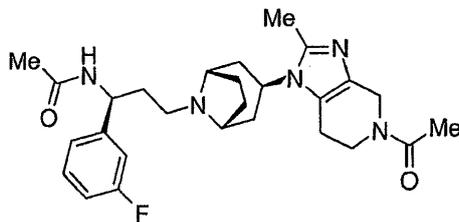
<170> 본 발명에 따른 용도를 위한 추가 조합물로는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체와 CCR1 길항제, 예컨대 BX-471; 베타 아드레날린수용체 작용제, 예컨대 살메테롤; 코르티코스테로

이드 작용제, 예컨대 플루티카손 프로피오네이트; LTD4 길항제, 예컨대 몬테루카스트; 무스카린 길항제, 예컨대 티오토르프 브로마이드; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트 또는 로플루밀라스트; COX-2 억제제, 예컨대 셀레콕시브, 발데콕시브 또는 로페콕시브; 알파-2-델타 리간드, 예컨대 가바펜틴 또는 프레가발린; 베타-인터페론, 예컨대 REBIF; TNF 수용체 조절제, 예컨대 TNF-알파 억제제 (예를 들어, 아달리무맙), HMG CoA 환원효소 억제제, 예컨대 스타틴 (예를 들어, 아토르바스타틴); 또는 면역억제제, 예컨대 시클로스포린 또는 마크로라이드, 예컨대 타크로리무스의 조합물을 들 수 있다.

- <171> 상기에 기재된 조합물에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체 및 기타 치료제(들)은 투여형 측면에서 따로 또는 함께, 투여 시간 측면에서 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 하나의 성분 제제는 다른 성분 제제(들)을 투여하기 전에, 동시에 또는 이후에 투여될 수 있다.
- <172> 따라서, 추가의 측면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 유도체 및 1종 이상의 추가 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <173> 본원에서 치료에 대한 모든 언급은 치유, 완화 및 예방적 치료를 포함한다는 것이 이해될 것이다.
- <174> 본 발명은 하기 실시예 및 제조예에 의해 예시되며, 또한 하기 약어가 사용될 수 있다.
- <175> h = 시간
- <176> min = 분
- <177> LRMS = 저분별능 질량 스펙트럼
- <178> HRMS = 고분별능 질량 스펙트럼
- <179> APCI+ = 대기압 화학 이온화
- <180> ESI+ = 전기분무 이온화
- <181> NMR = 핵자기 공명
- <182> tlc = 박막 크로마토그래피
- <183> Me = 메틸

**실시예**

- <184> 실시예 1
- <185> N-((1S)-3-[3-엔도-(5-아세틸-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드



- <186>
- <187> 실온에서 디클로로메탄 (5 ml) 중 아민 N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 (94 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 아세틸 클로라이드 (18  $\mu$ l, 0.26 mmol), 및 이어서 N,N-디이소-프로필에틸아민 (45  $\mu$ l, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 15 시간 후, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (5 ml) 및 물 (5 ml)로 희석하고, 이어서 상 분리 카트리지를 통과시켰다. 유기 성분을 용액으로 질소 스트림을 통과시켜 농축하고, 얻어진 혼합물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (95:5:0.5, 부피비)로 용리하면서 메가 본드 엘루트<sup>플래시</sup> (Mega Bond Elut<sup>Flash</sup>) Si 카트리지를 (10 g, 배리안(Varian))을 사용해서 정제하여 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다 (80 mg, 79%).

LRMS (전기분무): m/z [M+Na<sup>+</sup>] 504, [MH<sup>+</sup>] 482

실측치 C, 63.35; H, 7.32; N, 13.59. C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>FO<sub>2</sub>. 0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 계산치 C, 63.03;

H, 7.12; N, 13.36.

[α]<sub>D</sub> -21.7° (MeOH 중의 2.12mg/ml)

<188>

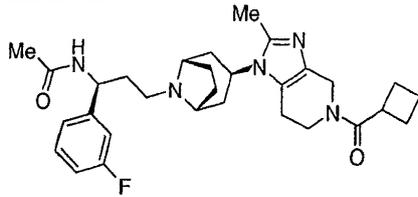
<189>

실시예 2 내지 3

<190>

이들 실시예를 N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 및 상응하는 화학식 V의 화합물을 사용하여 상기 기재된 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 모든 LRMS는 전기분무 이온화되었다.

실시예 2



LRMS: m/z [MH<sup>+</sup>] 522

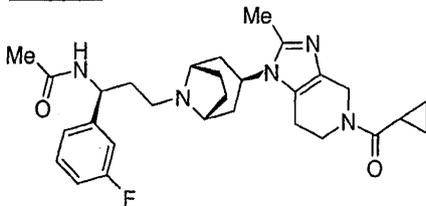
실측치 C, 67.01; H, 7.74; N, 12.94.

C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 0.1 H<sub>2</sub>O 계산치 C,

66.77; H, 7.84; N, 12.93%.

[α]<sub>D</sub> -20.9° (MeOH 중의 2.04mg/ml)

실시예 3



LRMS: m/z [MH<sup>+</sup>] 508

실측치 C, 66.53; H, 7.59; N, 13.23.

C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 0.1 H<sub>2</sub>O 계산치 C,

66.26; H, 7.67; N, 13.32%.

[α]<sub>D</sub> -20.5° (MeOH 중의 2.38mg/ml)

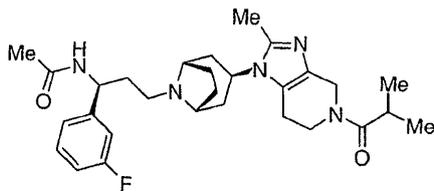
<191>

<192>

실시예 4

<193>

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부틸-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드



<194>

<195>

테트라히드로푸란 (500 ml) 중 아민 N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드(19.9 g, 45.3 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (7.0 ml, 50.0 mmol)을 첨가하고, 이어서 이소부틸릴 클로라이드 (5.3 ml, 50 mmol)를 적가하였다. 1 시간 후, 이소부틸릴 클로라이드의 제2 부분 (0.5 ml, 5.0 mmol)을 적가하였다. 0.5 시간 후, 상기 반응 혼합물을 약 300 ml로 농축하고, 에틸아세테이트 (200 ml)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (200 ml; w/v)으로 세척하였다. 수성상을 분리하고, 에틸아세테이트 (100 ml)로 추출하였다. 유기 성분을 합하고, 염수 (100 ml)로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 포음이 형성되기 시작하는, 이동상이 얻어질 때까지 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml)에 용해하고, 90 °C로 가열하였다. 물 (0.5 ml)을 뜨거운 용액에 첨가하고, 혼합물을 서서히 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과 수집하고, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 세척하고, 감압하 건조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20.9 g, 90%).

LRMS: m/z [MH<sup>+</sup>] 510

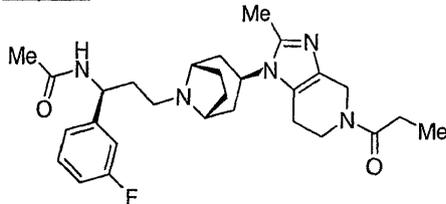
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7.29-7.35 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 5.13-5.17 (1H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 4.43-4.44 (2H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 2.90-3.06 (1H, m), 2.77-2.84 and 2.69-2.75 (2H, 2xm), 2.39-2.51 (2H, m), 2.36 and 2.35 (3H, 2xs), 2.20-2.30 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.84-1.90 (2H, m), 1.55-1.65 (4H, m), 1.08-1.11 and 1.04-1.06 (6H, 2xm). 회전 이성질체  
 실측치 C, 66.94; H, 7.92; N, 13.47. C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>· 0.5 H<sub>2</sub>O.  
 계산치 C, 67.16; H, 7.97; N, 13.50.  
 [α]<sub>D</sub> -23.4° (MeOH 중의 1.64mg/ml)

<196>

<197> 실시예 5 내지 7

<198> 이들 실시예를 N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 및 상응하는 화학식 V의 화합물을 사용하여 상기에 기재된 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 실시예 6이 대기압 화학 이온화되었는 점을 제외하고는, 모든 LRMS는 전기분무되었다.

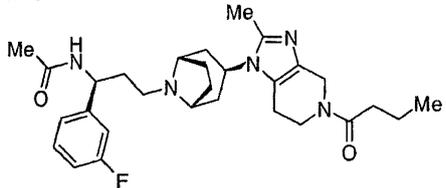
실시예 5



LRMS: m/z 496 [MH<sup>+</sup>]

실측치 C, 67.47; H, 7.75; N, 14.06.  
 C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>· 0.15 H<sub>2</sub>O 계산치 C, 67.49; H, 7.75; N, 14.05%.  
 [α]<sub>D</sub> -21.5° (MeOH 중의 2.00mg/ml)  
 (NMR 데이터는 하단에 기재)

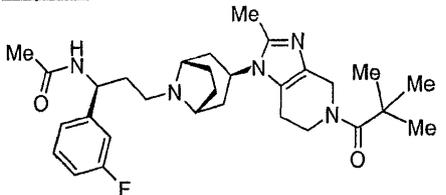
실시예 6



LRMS 532 [M+Na<sup>+</sup>], 510 [MH<sup>+</sup>]

실측치 C, 65.69; H, 7.97; N, 13.06.  
 C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>· 0.1 H<sub>2</sub>O 계산치 C, 66.01; H, 8.02; N, 13.27%.  
 [α]<sub>D</sub> -25.5° (MeOH 중의 2.14mg/ml)

실시예 7



LRMS (전기분무) 546 [M+Na<sup>+</sup>], 524 [MH<sup>+</sup>]

실측치 C, 65.50; H, 7.93; N, 12.45.  
 C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>· 0.15 H<sub>2</sub>O 계산치 C, 65.43; H, 8.24; N, 12.72%.  
 [α]<sub>D</sub> -28.2° (MeOH 중의 2.06mg/ml)

<199>

<200> 실시예 5 NMR

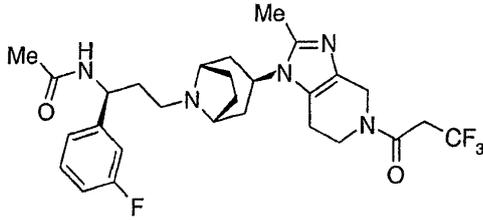
<201> N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-5-프로피오닐-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7.31-7.37 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, d), 7.06-7.10 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 5.14-5.21 (1H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 4.40 and 4.45 (2H, 2 x s), 3.81-3.89 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.40-2.54 (4H, m), 2.37 and 2.38 (3H, 2 x s), 2.23-2.30 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.86-1.93 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.07-1.17 (3H, m). 회전 이성질체

<202>

<203> 실시예 8

<204> N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-5-(3,3,3-트리플루오로-프로피오닐)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드



<205>

<206> 디클로로메탄 (2 ml) 중 3,3,3-트리플루오로프로피온산 (15  $\mu$ l, 1.71 mmol)의 교반 용액에 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 핵사플루오로포스페이트 (65 mg, 1.71 mmol), 트리에틸아민 (47  $\mu$ l, 3.41 mmol), 및 이어서 아민 N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 (50 mg, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 15 시간 동안 30  $^{\circ}$ C에서 가열하고, 용액으로 질소 스트림을 통과시켜 농축하고, 정제용 HPLC (페노메넥스(Phenomenex) C<sub>18</sub> 15 x 10 cm 10  $\mu$ m 칼럼, 20 ml/분 유속, 225 nm 검출, 이동상 농도구배 95:5 내지 5:95 A:B, (A: H<sub>2</sub>O 중 0.1% 디에틸아민, B: MeCN))로 정제하여 표제 화합물을 검으로서 수득하였다 (20 mg).

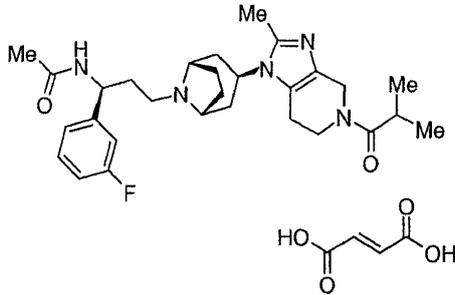
LRMS (전기분무) 550 [MH<sup>+</sup>]

HRMS (전기분무). 실측치 550.2800. C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>), 계산치 550.2800.

<207>

<208> 실시예 9

<209> N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부틸릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 푸마레이트



<210>

<211> 환류 온도에서 테트라히드로푸란 (2 ml) 중 N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부틸릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 (300 mg, 0.59 mmol) 용액에 뜨거운 에탄올 (2 ml) 중 푸마르산 (68 mg, 0.59 mmol) 용액을 적가하였다. 48 시간 후, 테트라히드로푸란 (2 ml)을 첨가하고, 48 시간 후 결정체를 여과 수집하고, 테트라히드로푸란 (2 ml)으로 세척하고, 공기 건조하여 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다 (110 mg, 30%).

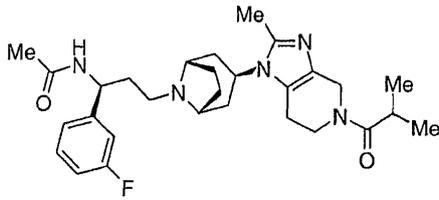
실측치 C, 62.04; H, 7.26; N, 10.70. C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. 0.75 H<sub>2</sub>O

계산치 C, 62.00; H, 7.17; N, 10.96.

<212>

<213> 실시예 10

<214> N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부틸릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드



<215>

<216>

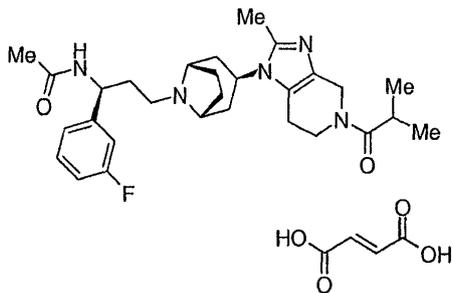
N-((1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 (264.4 g, 0.60 mol)를 프로판-2-올 (2.67 L), 및 이어서 탄산칼륨 (92.7 g, 0.67 mol)에 첨가하고, 수득물을 15 °C로 냉각하였다. 이어서, 이소-부티릴 클로라이드 (97.8 g, 0.91 mol)를 25 °C 미만의 온도를 유지하면서 10 분에 걸쳐 첨가하고, 10 분 동안 교반한 후, 반응을 완료하였다. 이어서, 물 (2.40 L) 중의 탄산칼륨 (267.2 g)을 첨가하고, 얻어진 2 상을 분리하였다. 이어서, 수성층을 에틸 아세테이트 (2.67 L)로 추출하고, 합한 유기상을 포화 수성 염화나트륨 (1.32 L) 및 물 (800 mL)로 세척하고, 이어서 진공하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (1.07 L)로 희석하고, 진공하에 다시 농축하였다. 상기 재희석 및 농축 단계를 반복하고, 얻어진 잔류물을 총 부피가 1.07 L에 달할 때까지 에틸 아세테이트로 처리하였다. 이를 0 내지 5 °C로 냉각하고, 2 시간 동안 교반하고, 여과하고, 차가운 에틸 아세테이트 (2 x 130 mL)로 세척하였다. 이어서, 고형 생성물을 50 °C의 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다 (269.8 g, 0.53 mol, 88.0%).

<217>

실시예 11

<218>

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 푸마레이트



<219>

<220>

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 (554.0 g, 1.08 mol)를 프로판-2-올 (13.85 L), 및 이어서 푸마르산 (126.2 g, 1.09 mol)에 첨가하고, 수득물을 환류 온도로 가온하고, 20 분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 용액을 상기 온도에서 청정 여과한 후, 진공하에 출발 물질인 N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드계 용매 부피 4 mL/g으로 농축하였다. 이를 0 내지 5 °C로 냉각하고, 2 시간 동안 교반하고, 여과하고, 차가운 프로판-2-올 (2 x 550 mL)로 세척하였다. 이어서, 고형 생성물을 50 °C의 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다 (495.9 g, 0.79 mol, 72.9%).

<221>

실시예 12

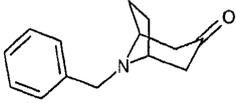
<222>

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드의 (D)-타르트레이트 염을 N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 및 D-타르트산을 사용하여 실시예 9의 푸마레이트 염에 대해 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다. PXRD 피크 데이터를 하기에 제공하였다.

<223>

제조예 1

<224> 8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온



<225>

<226> 염산 (0.025N, 160 ml) 중 2,5-디메톡시테트라히드로푸란 (50 g, 378 mmol) 용액을 16 시간 동안 0 °C로 냉각하였다. 벤질아민 히드로클로라이드 (65 g, 453 mmol), 케토말론산 (55 g, 377 mmol) 및 아세트산나트륨 수용액 (300 ml, 0.69 M)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 추가의 90 분 동안 50 °C로 가열하고, 이어서 얼음조에서 냉각하고, 2N 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 12로 염기화하였다. 층들을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3 x 300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하 증발시켰다. 남은 갈색 오일을 감압하 (126° /3 mmHg) 증류하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다 (37.81 g).

<227>

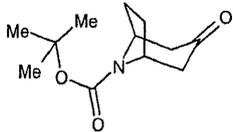
LRMS: m/z 216.3 (MH<sup>+</sup>).

<228>

제조예 2

<229>

tert-부틸 3-옥소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트



<230>

<231> 에틸 아세테이트 (165 ml) 중 8-벤질-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온 (15.0 g, 69.7 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (18.2 g, 83.4 mmol) 및 20% w/w 탄소상 수산화팔라듐 (3.0 g)의 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 269 kPa의 수소 분위기 하에서 교반하였다. 상기 혼합물을 아르보셀(Arboce1; 등록상표)을 통해 여과하고, 용매를 감압하 제거하였다. 잔류물을 헥산:에테르 (100:0 내지 50:50)의 농도구배 용리를 이용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻고, 이를 방치하여 결정화하였다 (16.2 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ :1.48 (9H, s), 1.60-1.68 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.26-2.34 (2H, m), 2.48-2.82 (2H, m), 4.35-4.58 (2H, m) ppm.

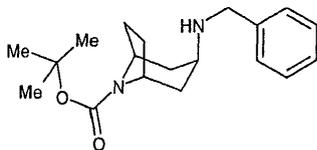
<232>

<233>

제조예 3

<234>

tert-부틸 3-(벤질아미노)-엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트



<235>

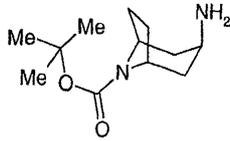
<236> tert-부틸 3-옥소-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (10.0 g, 44.4 mmol), 벤질아민 (4.85 ml, 49.7 mmol) 및 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (14.11 g, 66.6 mmol)의 용액을 빙초산:디클로로메탄 (1:9 v/v, 290 ml)의 혼합물에서 16 시간 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 ml)에 용해하고, 이어서 탄산나트륨 포화 수용액 (50 ml) 및 물 (50 ml)로 세척하였다. 유기 용액을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (98:2:0.25)의 용리액을 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (7.00 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ : 1.42-1.48 (11H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.85-2.19 (5H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.03-4.23 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.26-7.32 (4H, m) ppm.

<237>

<238> 제조예 4

<239> tert-부틸 3-엔도-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트



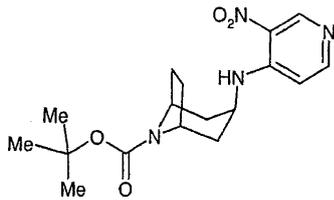
<240>

<241> 에탄올 (200 ml) 중 tert-부틸 3-(벤질아미노)-엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (7.00 g, 22.1 mmol), 포름산암모늄 (7.00 g, 111 mmol) 및 20% w/w 탄소상 수산화팔라듐 (0.70 g)의 혼합물을 기체 증발이 멈출 때까지 50 °C로 가열하였다. 냉각된 혼합물을 아르보셀 (등록상표)을 통해 여과하고, 여액을 감압하 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (98:2:0.25 내지 95:5:0.5)의 농도구배 용리를 이용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (4.70 g).

<242> LRMS: m/z 227.2 (MH<sup>+</sup>).

<243> 제조예 5

<244> tert-부틸 3-엔도-[(3-니트로-4-피리디닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트



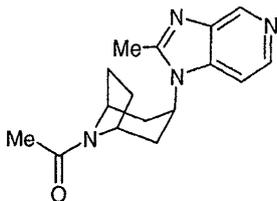
<245>

<246> tert-부틸 3-아미노-엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (3.0 g, 13.2 mmol), 4-에톡시-3-니트로피리딘 히드로클로라이드 (2.7 g, 13.2 mmol) 및 N-에틸-N,N-디소프로필아민 (1.89 g, 14.6 mmol)을 1-메틸-2-피롤리돈 (5 ml)에 용해하고, 120 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 ml)로 희석하고, 물 (3 x 50 ml), 탄산수소나트륨 포화 수용액 (50 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 감압하 증발 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 처리하고, 여과하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (1.5 g).

<247> LRMS: m/z 349 (MH<sup>+</sup>).

<248> 제조예 6

<249> 1-엔도-(8-아세틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘



<250>

<251> tert-부틸 3-엔도-[(3-니트로-4-피리디닐)아미노]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (4.40 g, 12.6 mmol) 및 철분말 (2.11 g, 37.8 mmol)을 빙초산 (50 ml)에 용해하고, 혼합물을 2 시간 동안 60 °C로 가열하였다. 이어서, 아세트산 무수물 (8 ml)을 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 140 °C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 아르보셀 (등록상표) 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압하 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (200

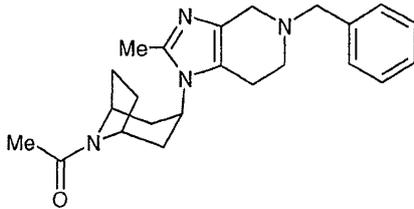
ml)과 물 (200 ml) 사이에 분배시키고, 혼합물을 2N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 9로 조정하였다. 상기 혼합물을 아르보셀 (등록상표) 패드를 통해 다시 여과하고, 유기상을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄 (100 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조하였다 (MgSO<sub>4</sub>). 용매를 감압하 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 처리하고, 여과하고, 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (3.27 g).

LRMS: m/z 285 (MH<sup>+</sup>).

<252>

<253> 제조예 7

<254> 1-엔도-(8-아세틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-5-벤질-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘



<255>

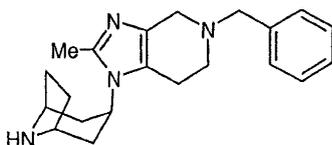
<256> 브롬화벤질 (1.78 g, 10.4 mmol)을 에탄올 (20 ml) 중 1-엔도-(8-아세틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (2.47 g, 8.7 mmol) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 -70 °C로 냉각하고, 수소화붕소나트륨 (0.33 g, 8.7 mmol)을 10 분에 걸쳐 나누어서 첨가하였다. -70 °C에서 1 시간 후, 상기 반응 혼합물을 -40 °C로 가온하고, 이어서 -70 °C로 재냉각하고, 추가의 수소화붕소나트륨 (0.33 g, 8.7 mmol)을 첨가하였다. -70 °C에서 추가의 1 시간 후, 물 (10 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 에탄올을 감압하 증발시키고, 수성 잔류물을 디클로로메탄 (3 x 25 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 감압하 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트:메탄올:디에틸아민 (100:0:2, 부피비, 98:2:2 이어서 95:5:2로 변화)의 용매 농도구배로 용리하면서 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발시켜 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다 (2.23 g).

LRMS: m/z 379 (MH<sup>+</sup>).

<257>

<258> 제조예 8

<259> 1-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-5-벤질-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘



<260>

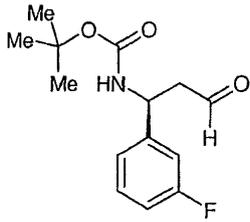
<261> 1-엔도-(8-아세틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-5-벤질-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (2.23 g, 5.89 mmol)을 6N 수성 염산 (30 ml)에 용해하고, 환류하 18 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 2N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH 10으로 조정하고, 디클로로메탄 (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 감압하 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:디에틸아민 (100:0:0.5, 부피비, 93:7:1로 변화)의 용매 농도구배로 용리하면서 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발시켜 표제 화합물을 백색 포움으로 수득하였다 (1.47 g).

LRMS (전기분무) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 337.

<262>

<263> 제조예 9

<264> tert-부틸 (1S)-1-(3-플루오로페닐)-3-옥소프로필카르바메이트



<265>

<266> 디이소부틸알루미늄 수소화물 (디클로로메탄 중 1 M, 39 ml, 39 mmol)을 -78 °C로 냉각하고, -78 °C에서 디클로로메탄 (100 ml) 중 메틸 (3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-(3-플루오로페닐)프로파노에이트 (WO 0039125호, p60, 제조 12) (5.4 g, 18.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 반응물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 메탄올 (50 ml, -78 °C로 예비 냉각)을 첨가하였다. 상기 반응물을 30 분 동안 교반하고, 이어서 2N 염산 (250 ml)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 실온으로까지 가온하고, 층들을 분리하고, 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압하 증발시켜 표제 화합물을 맑은 무색 오일로서 수득하였다 (4.8 g).

<267>

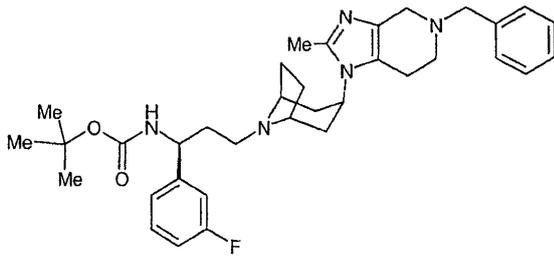
LRMS: m/z 268.1 (MH<sup>+</sup>).

<268>

제조예 10

<269>

tert-부틸 (1S)-3-[3-엔도-(5-벤질-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필카르바메이트



<270>

<271>

아세트산 (0.39 g, 6.4 mmol)을 질소하 실온에서 디클로로메탄 (25 ml)에 용해된 1-엔도-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-5-벤질-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘 (2.16 g, 6.4 mmol) 및 tert-부틸 (1S)-1-(3-플루오로페닐)-3-옥소프로필카르바메이트 (2.06 g, 7.7 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이어서, 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (1.63 g, 7.7 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에 2 시간 동안 두었다. 상기 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 포화 수용액 (50 ml) 및 디클로로메탄 (50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 제거하고, 수성상을 디클로로메탄 (50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 감압하 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (99:1:0.1, 부피비, 96:4:0.4로 변화)의 용매 농도구배로 용리하면서 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발시켜 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다 (2.56 g).

<272>

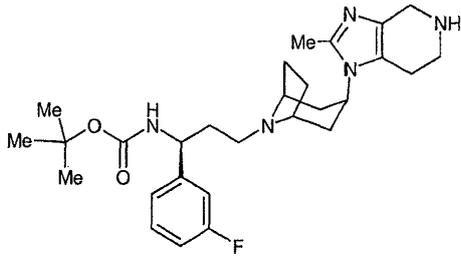
LRMS (전기분무) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 588.

<273>

제조예 11

<274>

tert-부틸 (1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필카르바메이트



<275>

<276>

에탄올 (35 ml) 중 tert-부틸 (1S)-3-[3-엔도-(5-벤질-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필카르바메이트(2.55 g, 4.34 mmol), 포름산 암모늄 (2.73 g, 43.4 mmol) 및 20% w/w 탄소상 수산화팔라듐 (0.25 g)의 혼합물을 60 °C로 가열하였다. 1 시간 후, 추가의 포름산암모늄 (0.63 g, 10.1 mmol)을 첨가하고, 60 °C에서 2 시간 더 가열을 계속하였다. 이어서, 냉각된 반응 혼합물을 아르보셀 (등록상표)을 통해 여과하고, 여액을 감압하 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (100 ml)과 탄산수소나트륨 포화 수용액 (50 ml) 사이에 분배시키고, 유기상을 분리하고, 물 (30 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 감압하 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (99:1:0.1에서 93:7:1로 변화)의 용매 농도구배로 용리하면서 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다 (1.50 g).

<277>

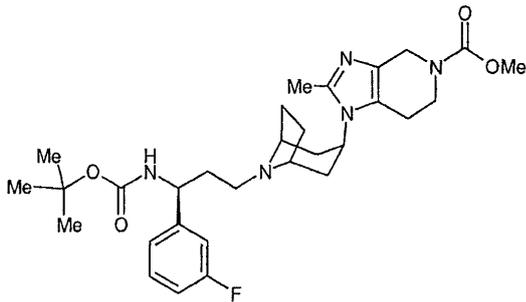
LRMS (전기분무) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 498.

<278>

제조예 12

<279>

메틸 1-엔도-(8-((3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-(3-플루오로페닐)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트



<280>

<281>

메틸 클로로포르메이트 (0.167 g, 1.76 mmol)를 질소하 실온에서 디클로로메탄 (10 ml) 중 tert-부틸 (1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필카르바메이트 (0.80 g, 1.60 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 이어서 탄산수소나트륨 포화 수용액 (10 ml)으로 세척하였다. 유기상을 제거하고, 수성상을 추가의 디클로로메탄 (2 x 10 ml)으로 추출하였다. 합한 디클로로메탄 추출물을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 감압하 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (99:1:0.1에서 93:7:1로 변화)의 용매 혼합물로 용리하면서 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다 (0.84 g).

<282>

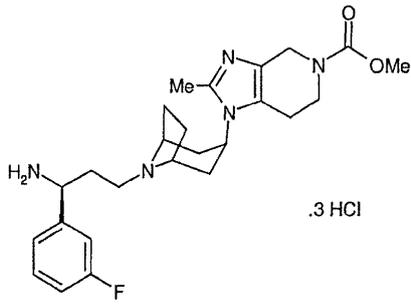
LRMS (전기분무) : m/z [M+H]<sup>+</sup> 556.

<283>

제조예 13

<284>

메틸 1-엔도-(8-[(3S)-3-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트 트리히드로클로라이드



<285>

<286>

염화수소 기체를 0 °C에서 디클로로메탄 (15 ml) 중 메틸 1-엔도-(8-((3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-(3-플루오로페닐)프로필)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트 (0.83 g, 1.50 mmol)의 용액을 통해 용액이 포화될 때까지 버블링하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (10 ml) 중에 현탁하였다. 상기 공정을 3 회 반복하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.82 g).

<287>

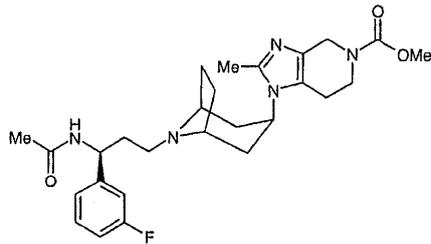
LRMS (전기분무):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 456.

<288>

제조예 14

<289>

메틸 1-엔도-(8-[(3S)-3-(아세틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트



<290>

<291>

아세틸 클로라이드 (0.062 g, 0.79 mmol)를 질소하 실온에서 디클로로메탄 (10 ml)에 용해된 메틸 1-엔도-(8-[(3S)-3-아미노-3-(3-플루오로페닐)프로필]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트 트리히드로클로라이드 (0.409 g, 0.72 mmol) 및 트리에틸아민 (0.33 g, 3.25 mmol) 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 용액을 물 (10 ml), 1N 수산화나트륨 용액 (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 감압하 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (99:1:0.1, 부피비, 97:3:0.3으로 변화)의 용매 농도구배로 용리하면서 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발시켜 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다 (0.24 g).

<292>

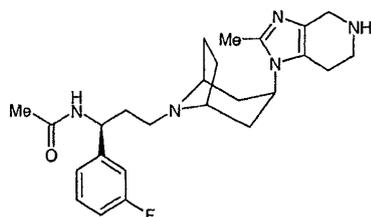
LRMS (전기분무):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 498.

<293>

제조예 15

<294>

N-((1S)-3-[(3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드



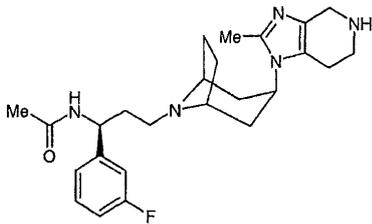
<295>

<296> 프로판-2-올 (80 ml) 중 메틸 1-엔도-{8-[(3S)-3-(아세틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필]-8-아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-일}-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트 (13.27 g, 26.7 mmol)의 교반 용액에 2 M 수산화나트륨 수용액 (120 ml)을 첨가하고, 혼합물을 환류 온도에서 48 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 성분을 염수 (150 ml)로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 감압하 농축하였다. 조 생성 혼합물을 디클로로메탄:메탄올:진한 수성 암모니아 (90:10:1 이어서 80:20:1, 부피비)로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 포움으로서 수득하였다 (8.54 g, 73%).

<297> LRMS ( 대기압 화학 이온화 ): m/z [MH<sup>+</sup>] 440

<298> 제조예 16

<299> N-{(1S)-3-[3-엔도-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드



<300>

<301> 메틸 1-엔도-{8-[(3S)-3-(아세틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)프로필]-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일}-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-5-카르복실레이트(L)-타르트레이트 (WO 03/084954호, 실시예 46) (898 g, 1.39 mol)를 디클로로메탄 (4.5 L) 및 물 (4.5 L)에 첨가하였다. 이어서, 수성 수산화나트륨 (10 M, 450 mL)을 첨가하고, 수득물을 15 분 동안 교반하였다. 2상을 분리하고, 수성층을 추가의 디클로로메탄 (2.25 L)으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기물을 농축하고, 얻어진 오일을 프로판-2-올 (4.5 L)에 용해하였다. 이어서, 수성 수산화나트륨 (2 M, 6.93 L, 13.9 mol)을 첨가하고, 2상 혼합물을 환류 온도에서 65 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 상들을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (4.5 L)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기물을 포화 수성 염화나트륨 (4.5 L)으로 세척하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (9 L)로 희석하고, 진공하 다시 한 번 농축하였다. 마지막으로, 추가의 에틸 아세테이트 (4.5 L)를 첨가하고, 얻어진 슬러리를 0 내지 5 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 여과하고, 차가운 에틸 아세테이트 (2 x 450 mL)로 세척하였다. 이어서, 고상 생성물을 40 °C의 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다 (547.2 g, 1.24 mol, 89.8%). 표제 화합물의 LRMS 데이터는 제조예 15의 표제 화합물과 동일하였다.

<302> 생물학적 데이터

<303> 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 유도체가 케모킨 수용체의 활성을 조절하는 능력은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Combadiere et al., J. Leukoc. Biol., 60, 147-52 (1996)]에 개시된 방법에 따른 CCR5 결합에 대한 분석법을 사용하고(거나) 동일한 저자에 의해 기재된 세포내 칼슘 이동 분석법을 사용하여 입증되었다. 해당 수용체를 발현하는 세포주에는 PM-1과 같은 수용체 또는 IL-2 자극된 말초 혈관 림프구 (PBL)를 자연적으로 발현하는 세포, 또는 CHO, 300.19, L1.2 또는 HEK-293과 같은 재조합 수용체를 발현시키도록 설계된 세포가 포함되었다.

<304> 콤바디에르 등 (ibid)에 따른 CCR5 결합에 대한 분석법을 사용하여 시험하는 경우, 실시예 4의 화합물은 7.5 nM (MIP-1α), 7.3 nM (MIP-1β) 및 6.7 nM (RANTES)의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다.

<305> 콤바디에르 등에 따른 CCR5 결합에 대한 분석법을 사용하여 시험하는 경우, 실시예 5의 화합물은 2.7 nM (MIP-1α), 2.4 nM (MIP-1β) 및 1.9 nM (RANTES)의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다.

<306> 콤바디에르 등 (ibid)에 따른 세포내 칼슘 이동 분석법을 사용하여 시험하는 경우, 모든 실시예는 100 nM (MIP-1β) 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 강력한 길항제였다.

<307> 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및 유도체의 약리 활성은 HIV-1 융합에 대해 화합물의 IC<sub>50</sub> 값을 측정하기 위한, gp160 유도된 세포-세포 융합 분석법을 사용하여 추가로 입증하였다. gp160 유

도된 세포-세포 융합 분석법은 HeLa P4 세포주 및 CHO-Tat10 세포주를 사용하였다.

- <308> HeLa P4 세포주는 CCR5 및 CD4를 발현하였고, HIV-1 LTR-β-갈락토시다제로 트랜스펙션하였다. 상기 세포주에 대한 배지는 10% 태아 소 혈청 (FCS), 2 mM L-글루타민 페니실린/스트렙토마이신 (Pen/Strep; 100U/mL 페니실린 + 10 mg/mL 스트렙토마이신), 및 1 μg/ml 푸로마이신을 함유하는 돌베코(Dulbecco) 변형 이글 배지 (D-MEM) (L-글루타민 무함유)였다.
- <309> CHO 세포주는 pTat 푸로(puro) 플라스미드로 트랜스펙션된 CHO JRR17.1 세포주의 Tat (전사 트랜스 활성화제)-발현 클론이었다. 상기 세포주에 대한 배지는 10% FCS, 2 mM L-글루타민, 0.5 mg/ml 히그로마이신 (Hygromycin) B 및 12 μg/ml 푸로마이신을 함유하는, 로즈웰 파크 메모리얼 인스티튜트(Roswell Park Memorial Institute) RPMI1640에서 최초 개발된 포유동물 세포 배양을 위한 영양 배지 (L-글루타민 무함유)이었다. CHO JRR17.1 세포주는 gp160 (JRFL)을 발현하고, CCR5/CD4 발현 세포주와 융합하는 그의 능력에 대해 선택된 클론이었다.
- <310> 세포 융합시, CHO 세포에 존재하는 Tat는 β-갈락토시다제 효소 발현을 유도하는 HeLa 세포에 존재하는 HIV-1 긴 말단 반복 (LTR)을 트랜스활성화시킬 수 있었다. 이어서, 상기 발현을 플루오르 에이스(Fluor Ace; 상표명) β-갈락토시다제 리포터 분석 키트 (바이오-래드(Bio-Rad) 카탈로그 번호 170-3150)를 사용하여 측정하였다. 상기 키트는 기질로서 4-메틸움벨리페룰-갈락토피라노사이드(4-methylumbelliferul-galactopyranoside) (MUG)를 사용하여 β-갈락토시다제의 발현 수준을 측정하는 정량적 형광 분석법이다. β-갈락토시다제는 형광 기질로 가수분해되어 형광 분자 4-메틸움벨리페론(4-methylumbelliferone) (4MU)을 방출하였다. 이어서, 4-메틸움벨리페론의 형광을 360 nm의 여기 파장과 460 nm의 방출 파장을 이용한 형광분석기로 측정하였다.
- <311> 융합 억제 화합물은 감소된 신호, 및 이어서 적합한 용매에서의 용해 및 배양 배지에서의 희석을 초래할 것이고, 각 화합물에 대한 투여-반응 곡선이 IC<sub>50</sub> 값을 계산하는 데 사용될 수 있다.
- <312> 본 발명의 실시예의 모든 화합물은 상기 방법에 따라 10 nM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다. 실시예 1 및 5의 화합물 각각은 130 및 120 pm의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다.
- <313> 분말 X-선 회절 (PXRD) 데이터
- <314> 모든 PXRD 패턴은 0.02° 간격 크기로 2 내지 55° 범위의 2-세타 각을 갖는 브루커(Bruker) D5000 분말 회절분석기 상에서 수집되었다. 40 kV/40 mA에서 작동하는 X-선 튜브를 갖는 그레파이트 단색화장기 (λ = 0.15405 nm)로 여과된 구리 K-알파1 X-선 (파장 = 1.5046 Å)으로 조사하면서 표본을 회전시켰다. 상기 회절분석기는 각 샘플에 대한 데이터 수집 전후에 표준 석영 샘플로 보정되었다.
- <315> 실시예 10, 11 및 12에 대한 PXRD 패턴의 주요 피크 (2-세타 °)를 하기 표에 예시하였다.

표 1

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부틸릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드에 대한 PXRD 피크 데이터

각도 (° 2-세타)	강도 (%)	각도 (° 2-세타)	강도 (%)	각도 (° 2-세타)	강도 (%)
8.1	90.5	17.0	49.6	24.1	35.8
9.0	20.9	17.8	80.7	24.8	29.5
9.8	12.8	18.3	67.4	25.4	38.0
10.7	89.1	18.6	43.6	25.6	34.6
11.3	39.8	18.9	48.3	26.2	43.0
12.3	100.0	19.9	39.2	27.0	21.3
13.1	24.2	20.5	48.3	27.9	28.6
14.1	67.3	21.0	43.8	28.9	25.5
14.5	19.4	21.5	50.4	29.4	24.6
15.8	55.4	22.5	51.4	30.0	21.7
16.3	49.9	23.1	46.1	35.9	18.9
16.6	48.5	23.3	54.9		

<316>

표 2

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부틸릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 푸마레이트에 대한 PXRD 피크 데이터

각도 (° 2-세타)	강도 (%)	각도 (° 2-세타)	강도 (%)	각도 (° 2-세타)	강도 (%)
6.7	38.6	19.1	18.2	25.0	12.9
10.0	34.1	19.6	77.8	25.5	10.1
10.2	17.7	20.1	10.2	26.7	17.6
10.4	36.2	20.6	65.2	28.3	24.1
10.9	16.2	20.8	23.4	28.6	13.6
12.8	13.1	21.1	42.3	29.0	10.1
13.6	10.1	22.2	20.2	29.7	19.0
16.7	100.0	22.6	24.1	30.0	12.8
17.0	16.1	22.9	37.0	31.0	11.0
17.6	32.0	23.4	12.3	33.0	15.2
18.2	31.1	24.8	14.3	34.6	13.2
18.4	77.8				

<317>

표 3

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 (D)-타르트레이트에 대한 PXRD 피크 데이터

각도 (° 2-세타)	강도 (%)	각도 (° 2-세타)	강도 (%)	각도 (° 2-세타)	강도 (%)
5.0	12.5	16.6	42.4	28.0	21.2
6.9	59.6	17.1	100.0	29.1	25.7
9.0	17.1	18.0	65.1	29.7	21.6
9.2	10.9	18.5	50.0	30.9	17.2
10.0	14.6	19.0	27.1	32.1	21.0
10.4	17.3	19.5	23.9		
11.0	15.1	20.0	31.5		
12.4	14.5	20.8	30.6		
13.6	12.5	21.2	42.2		
14.4	13.7	21.4	39.0		
14.8	10.1	22.5	41.6		
16.4	41.3	25.0	15.8		

<318>

<319>

2-세타 각, d-스페이싱(spacing) 및 상대 세기를 수반하는 N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 푸마레이트에 대한 PXRD 패턴 시뮬레이션은 엑셀리스 머티리얼즈 스튜디오(Accelrys Materials Studio; 상표명) [버전 2.2]의 "리플렉스 파우더 디프랙션(Reflex Powder Diffraction)" 모듈을 사용하여 그의 단일 결정 구조로부터 계산하였다. 시뮬레이션 파라미터는 다음과 같다.

<320>

파장 = 1.540562 Å (Cu Kα)

<321>

극성 인자 = 0.5

<322>

슈도-보이트(Pseudo-Voigt) 프로파일 (U = 0.01, V = -0.001, W = 0.002)

<323>

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필)아세트아미드 푸마레이트에 대한 시뮬레이션 PXRD 패턴의 주요 피크 (2-세타 °)를 하기 표 4에 열거하였다.

표 4

N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드 푸마레이트에 대한 시뮬레이션 PXRD 피크 데이터

각도 (° 2-세타)	강도 (%)	각도 (° 2-세타)	강도 (%)
6.7	59.4	19.6	98.3
10.0	64.5	20.6	56.8
10.5	67.7	21.1	45.1
11.0	28.8	22.2	13.8
12.8	12.7	22.5	16.1
13.6	17.0	22.9	39.1
16.7	93.8	23.4	10.0
17.0	19.6	26.8	11.2
17.7	32.3	28.3	15.5
18.2	30.0	28.6	10.8
18.5	100.0	29.7	14.1
19.1	15.4	30.0	11.6

<324>

<325> 시차주사열량계 데이터

<326> 모든 DSC 데이터를 질소 기체 흐름과 함께 자동 시료주입기를 갖는 퍼킨 엘머 피리스 다이아몬드(Perkin Elmer PYRIS Diamond) DSC 상에서 수집하였다. 샘플들을 구멍과 뚜껑을 갖는 50 µl 알루미늄 팬에 두고, 20 °C min<sup>-1</sup>의 속도로 10 내지 300 °C로 가열하였다.

<327> N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드

<328> 샘플 크기 3.016 mg

<329> 118 °C에서 흡열 피크 - 용융

<330> N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드 푸마레이트

<331> 샘플 크기 2.905 mg

<332> 219 °C에서 흡열 피크 - 용융

<333> 228 °C에서 흡열 이벤트

<334> 246 °C에서 발열 이벤트

<335> N-((1S)-3-[3-엔도-(5-이소부티릴-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일]-1-(3-플루오로페닐)프로필}아세트아미드 (D)-타르트레이트

<336> 샘플 크기 2.979 mg

<337> 217 °C에서 흡열 피크 - 용융

<338>