 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2007-0106781 (43) 공개일자 2007년11월05일
(51) Int. Cl. <i>C07D 487/12</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2007-7021265 (22) 출원일자 2007년09월17일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2007년09월17일 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/007131 국제출원일자 2006년02월28일 (87) 국제공개번호 WO 2006/093986 국제공개일자 2006년09월08일 (30) 우선권주장 60/657,463 2005년02월28일 미국(US)	(71) 출원인 제네랩스 테크놀로지스, 인코포레이티드 미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 페노브스코 트 드라이브 505 (72) 발명자 케이처, 제세 디 미국 캘리포니아 94070 산 카를로스 #5 라 메사 드라이브 3339 로버츠, 크리스토퍼 돈 미국 캘리포니아 94002 벨몬트 그라나다 스트리트 1160 (74) 대리인 박중혁, 김정옥, 정삼영, 송봉식

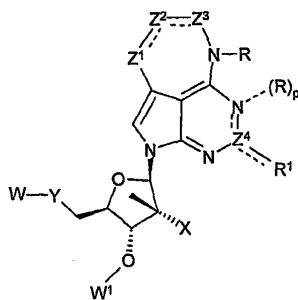
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 바이러스 감염을 치료하기 위한 트리시클릭-뉴클레오시드프로드러그

(57) 요약

본 발명은 플라비비리다에과의 바이러스에 의해 적어도 부분적으로 매개된, 포유동물 내 바이러스 감염에 유용한 신규 화합물에 관한 것이다. 한가지 그것의 조성물 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

(화학식 I)

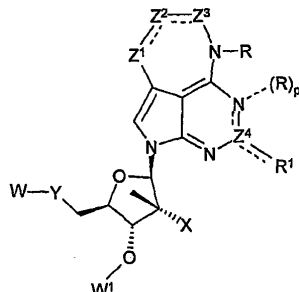


특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물:

(화학식 I)



[상기식에서]

Z^1 과 Z^2 사이, Z^2 와 Z^3 사이, Z^4 와 R^1 사이, 그리고 N과 Z^4 사이의 --- 은 단일 또는 이중 결합 일 수도 있는 결합을 나타내고 --- 은 단일 결합 또는 무결합을 나타내며, 단:

Z^1 과 Z^2 사이 그리고 Z^2 와 Z^3 사이의 결합 중 단 하나는 이중 결합이고;

Z^4 과 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, N과 Z^4 사이의 결합은 단일 결합이고, N과 $(R)_p$ 사이의 결합은 단일 결합이며 p는 1이고;

Z^4 와 R^1 사이의 결합이 단일 결합일 때, N과 Z 원자 사이의 결합은 이중 결합이고, N과 $(R)_p$ 사이의 결합은 결손이며 p는 0이고;

p는 0 또는 1이고;

각각의 R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

Z^4 와 R^1 사이의 결합이 단일 결합일 때, R^1 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 티올, 및 알킬 티오에테르로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, R^1 은 Q^1 이고;

각각의 Z^1 , Z^2 및 Z^3 는 CH, CH_2 , $CH-Q^4$, $C-Q^4$, $C(Q^1)$, N, N-H 및 N-Q로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 단, Z^1 , 또는 Z^3 중의 하나가 CH, N 또는 $C-Q^4$ 이라면 Z^2 는 CH 또는 N 또는 $C-Q^4$ 이고;

Z^4 는 R^1 또는 N과 함께 이중 결합을 함유하는 탄소 원자이고;

Q는 알킬 및 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Q^1 는 =O 또는 =S이고;

Q^3 는 OH, 알킬, 치환된 알킬, 아미노, 및 치환된 아미노로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Q^4 는 할로, 시아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아실, 아실옥시, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실아미노, 아미노아실, 알콕시, 치환된 알콕시, 티올, 알킬티오에테르 및 $-SQ-Q^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Y는 결합, $-CH^2-$ 또는 $-O-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고

X는 O-W² 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;

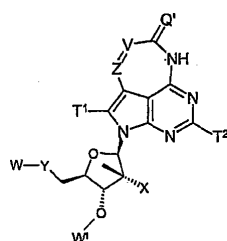
각각의 W, W¹ 및 W²는 수소, C₁₋₄알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];

또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염;

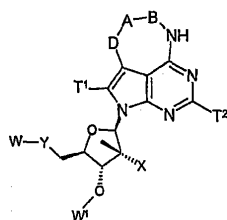
단, W¹ 및 W²의 적어도 하나는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고; 그리고

추가적으로 단, 상기 화합물, 호변체, 염, 또는 부분적인 염은 화학식 II 또는 III 또는 이들의 호변체, 염, 또는 부분적인 염으로 나타나지 않고

(화학식 II)



(화학식 III)



상기식에서:

Q'는 결손이거나 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단, Q'가 결손일 때, V 및 NH는 모두 CH₂기에 부착되어있고;

V는 N 및 C-G로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z는 N 및 C-G'로 구성되는 군으로부터 선택되고;

V와 Z는 동일하지 않고;

G 및 G'는 수소, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아실아미노, 알콕시아미노, -SO₃H, -SO₂NH₂, 아미노카르보닐아미노, 옥시카르보닐아미노, HR'NCHR"C(O)NH-, 아지도, 시아노, 할로, 히드록시아미노, 및 히드라지노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 R'은 수소이고 R"는 아미노 산의 측쇄이거나 여기서 R' 및 R"는 각 기에 결합된 질소 및 탄소와 함께 피롤리디닐 기를 형성하고;

A 및 B는 1 내지 2 할로 기로 선택적으로 치환된 C=Q", NH, 및 메틸렌으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, A와 B는 모두 NH가 아니고;

D는 NH이고, 또는 -D-A-B-는 -N=CH-NH-, -(C=Q")-CH₂-(C=Q")-, -(C=Q")-NH-(C=Q")-, -(CX')=(CX')-(C=Q")-, 또는 -CH=CH-NH-기를 함께 형성하고 여기서 X'는 할로이고;

각각의 Q"는 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

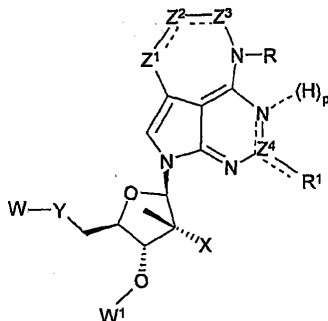
T¹ 및 T²는 수소, 히드록실, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-티오알콕시, 아미노, 치환된 아미노 및 할로로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

W, W¹, Y 및 X는 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ia:

(화학식 Ia)



[상기식에서]

Z¹과 Z²사이, Z²와 Z³사이, Z⁴와 R¹ 사이, 그리고 N과 Z⁴ 사이의 \equiv 은 단일 또는 이중 결합 일 수도 있는 결합을 나타내고 ----은 단일 결합 또는 무결합을 나타내고, 단:

Z¹과 Z²사이 그리고 Z²와 Z³ 사이의 결합 중 단 하나가 이중 결합이고;

Z⁴와 R¹사이의 결합이 이중 결합일 때, N과 Z⁴사이의 결합은 단일 결합이고, N과 (H)_p 사이의 결합은 단일 결합이며 p는 1이고;

Z⁴와 R¹ 사이의 결합이 단일 결합일 때, N과 Z⁴ 원자 사이의 결합은 이중 결합이고, N과 (H)_p 사이의 결합은 결손이며 p는 0이고;

p는 0 또는 1이고;

R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

Z⁴와 R¹ 사이의 결합이 단일 결합일 때, R¹은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 티올, 알킬티오 에테르로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z⁴와 R¹ 사이의 결합이 이중 결합일 때, R¹은 Q¹이고;

Z¹은 CH, CH₂, CH-Q⁴, C-Q⁴, C(Q¹), N, NH, N-Q로 구성되는 군으로부터 선택되고

Z²는 CH, CH₂, C(Q¹)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z³는 CH, CH₂, C(Q¹)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

단, Z¹이 CH, N 또는 C-Q⁴ 이거나 Z³가 CH라면 Z²는 CH이고;

Z⁴는 R¹ 또는 N과 함께 이중 결합을 함유하는 탄소 원자이고;

Q는 알킬 및 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Q¹은 =O 또는 =S이고;

Q⁴는 할로, 시아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아실, 아실옥시, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실아미노, 아미노아실, 알콕시, 치환된 알콕시,

티올, 알킬티오에테르 및 $-SO_2-Q^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 Q^3 는 OH, 알킬, 치환된 알킬, 아미노, 또는 치환된 아미노이고;

Y는 결합, $-CH_2-$ 또는 $-O-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고

X는 $O-W^2$ 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;

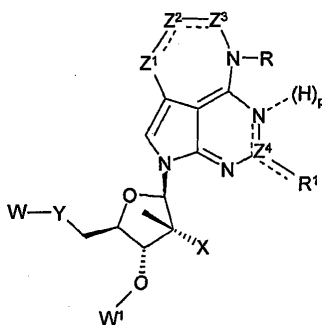
각각의 W, W^1 및 W^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];

또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ib:

(화학식 Ib)



[상기식에서

Z^1 과 Z^2 사이, Z^2 와 Z^3 사이, Z^4 와 R^1 사이, 그리고 N과 Z^4 사이의 \equiv 는 단일 또는 이중 결합일 수도 있는 결합을 나타내고 $---$ 는 단일 또는 무결합을 나타내며, 단:

Z^1 과 Z^2 사이 그리고 Z^2 와 Z^3 사이의 결합 중 단 하나는 이중 결합이고;

Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, N과 Z^4 사이의 결합은 단일 결합이고, N과 $(H)_p$ 사이의 결합이 단일 결합일 때 p는 1이고;

Z^4 와 R^1 사이의 결합이 단일 결합일 때, N과 Z^4 원자 사이의 결합은 이중 결합이고, N과 $(H)_p$ 사이의 결합은 결손이며, p는 0이고;

p는 0 또는 1이고;

R은 수소이고;

Z^4 와 R^1 사이의 결합이 단일 결합일 때, R^1 은 수소, 알킬, 알콕시, 및 알킬티오에테르로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, R^1 은 $=O$ 이고;

Z^1 은 CH, CH_2 , $C-Q^5$, $C-CN$, $C-N_3$, $C-OH$, $C-SH$, $C-O$ -알킬, $C-S$ -알킬, $C-SO_2-Q^3$, $CC\equiv C-Q^2$, $C(Q^1)$; $C-NH_2$, $C-NHCH_3$, $C-N(CH_3)_2$, N, 및 NH로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z^2 는 CH, CH_2 , $C(Q^1)$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z^3 는 CH, CH_2 , $C(Q^1)$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

단, Z^1 이 CH, C-CN, C-N₃, C-O-C(O)CH₃, C-OH, C-SH, -C-O-알킬, C-SO₂-Q³, $CC \equiv C-Q^2$, CNH₂, CNHCH₃, C-N(CH₃)₂ 또는 N이거나 또는 Z^3 가 CH라면 Z^2 는 CH이고;

Z^4 는 R¹ 또는 N과 함께 이중 결합을 함유하는 탄소 원자이고;

Q¹은 O 또는 S이고;

Q³는 OH, NH₂ 또는 알킬이고;

Q⁵는 할로이고;

Y는 결합, -CH₂- 또는 -O-로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고

X는 O-W² 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;

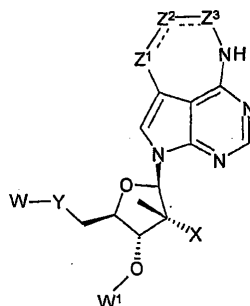
각각의 W, W¹ 및 W²는 수소, C₁₋₄알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];

또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ic:

(화학식 Ic)



[상기식에서

Z^1 과 Z^2 사이, Z^2 와 Z^3 사이, Z^4 와 R¹ 사이, 그리고 N과 Z^4 사이의 \equiv 은 단일 또는 이중 결합일 수도 있는 결합을 나타내고 ----은 단일 결합 또는 무결합을 나타내고, 단:

Z^1 과 Z^2 사이 그리고 Z^2 와 Z^3 사이의 단 하나의 결합이 이중 결합이고;

Z^1 은 CH, CH_2 , C-NH₂, C-NHCH₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z^2 는 CH, CH_2 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z^3 는 CH, CH_2 , C(O)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

단, Z^1 이 CH, C-NH₂ 또는 C-NHCH₃라면, Z^2 는 CH이고 Z^3 은 CH가 아니고;

Y는 결합, -CH₂- 또는 -O-로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고

X는 $O-W^2$ 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;

각각의 W, W^1 및 W^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];

또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중의 어느 한 항에 있어서, X는 할로이고, 각각의 W 및 W^1 은 독립적으로 수소 또는 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스포아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R^{13} 은 수소이고 R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R^3 및 R^{13} 은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

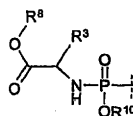
제 5항에 있어서, X는 F인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 6항에 있어서, W는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포스포인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 6항에 있어서, W는 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로하는 화합물:



[상기식에서

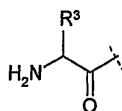
R^3 는 아미노산의 측쇄이고;

R^8 은 수소 또는 알킬이고;

R^{10} 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택된다]

청구항 9

제 6항에 있어서, W^1 은 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 화합물:



[상기식에서 R^3 는 아미노산의 측쇄이다.]

청구항 10

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $O-W^2$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

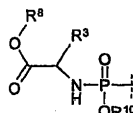
제 10항에 있어서, 각각의 W, W^1 , 및 W^2 는 독립적으로 수소이거나 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스폰아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R^{13} 은 수소이고 R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 시클로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R^3 및 R^{13} 은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 11항에 있어서, W는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포스포로 구성되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 11항에 있어서, W는 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 화합물:



[상기식에서

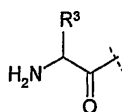
R^3 은 아미노산의 측쇄이고;

R^8 은 수소 또는 알킬이고; 그리고

R^{10} 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택된다.]

청구항 14

제 11항에 있어서 W^1 은 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 화합물:



여기서 R^3 은 아미노산의 측쇄이다.

청구항 15

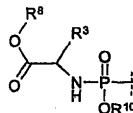
제 10항에 있어서, W^2 는 메틸이고 각각의 W 및 W^1 은 독립적으로 수소이거나 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스폰아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그이고, 여기서 R^{13} 은 수소이고 R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R^3 및 R^{13} 은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 15항에 있어서, W는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포스포인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제 15항에 있어서, W는 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 화합물:



상기식에서

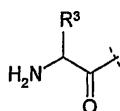
R^3 는 아미노산의 측쇄이고;

R^8 은 수소 또는 알킬이고; 그리고

R^{10} 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 18

제 15항에 있어서, W는 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 화합물:



상기식에서 R^3 은 아미노산의 측쇄이다.

청구항 19

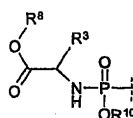
제 10항에 있어서, W^1 은 메틸이고 각각의 W 및 W^2 는 독립적으로 수소이거나 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스포아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R^{13} 은 수소이고 R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R^3 및 R^{13} 은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제 19항에 있어서, W는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포스포인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제 19항에 있어서, W는 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 화합물:



[상기식에서

R^3 은 아미노산의 측쇄이고;

R^8 은 수소 또는 알킬이고; 그리고

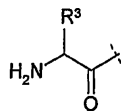
R^{10} 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택된다.]

청구항 22

제 10항에 있어서, W 는 메틸이고 각각의 W^1 및 W^2 는 독립적으로 수소이거나 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스포아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 $-C(O)CHR^3NHR^{13}$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R^{13} 은 수소이고 R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R^3 및 R^{13} 은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 각각 헤테로고리 환을 형성한다.

청구항 23

제 22항에 있어서, W^1 은 하기의 화학식에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 화합물:



[상기식에서 R^3 은 아미노산의 측쇄이다.]

청구항 24

약학적으로 허용가능한 희석제 및 제 1항 내지 제 23항의 어느 한 항에 정의된 바와 같은 치료적으로 유효한 양의 화합물 또는 이러한 화합물의 하나 이상의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 25

제 24항에 있어서, 상기 조성물은 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 HCV에 활성인 약제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 26

제 25항에 있어서, 상기 하나 이상의 약제는 리바비린, 비라미딘, 레보비린, 티모신 알파-1, NS3 세린 프로테아제의 억제제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소의 억제제, 인터페론-알파 또는 폐결화된 인터페론-알파 단독으로 또는 리바비린 또는 레보비린과 조합하여 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 하나 이상의 약제는 인터페론-알파 또는 폐결화된 인터페론-알파 단독으로 또는 비라미딘, 리바비린 또는 레보비린과 조합하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 28

바이러스 감염이 진단되었거나 또는 바이러스 감염의 진행의 위험이 있는 포유 동물에 제 25항의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 플라비비리다에과의 바이러스에 의해 적어도 부분적으로 매개된 포유동물 내 바이러스 감염을 치료 및/또는 억제하기 위한 방법.

청구항 29

제 28항에 있어서, 상기 바이러스는 C형 간염 바이러스인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 29항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 HCV에 대한 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 활성 약제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 30항에 있어서, 상기 하나 이상의 약제는 리바비린, 레보비린, 비라미딘, 티모신 알파-1, NS3 세린 프로테아제의 억제제, 및 이노신 모노포스페이트 탈수소효소의 억제제, 인터페론-알파, 폐결화된 인터페론-알파, 단독으로 또는 비라미딘, 리바비린 또는 레보비린과의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 31항에 있어서, 상기 하나 이상의 약제는 인터페론-알파 또는 폐결화된 인터페론-알파 단독으로 또는 비라미딘, 리바비린 또는 레보비린과의 조합인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

플라비비리다에과의 바이러스에 의해 적어도 부분적으로 매개된 포유동물 내 바이러스 감염의 치료를 위한 약제의 제조에서 제 1항 내지 제 23항 중 어느 한 항의 화합물의 사용.

청구항 34

제 33항에 있어서, 바이러스는 C형 간염 바이러스인 것을 특징으로 하는 사용.

명세서

<1> 관련 출원과의 상호 참조

<2> 본 출원은 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되는 2005년 2월 28일에 출원된 미국의 가출원 US 일련번호 60/657,463호의 35 U.S.C.119(e)에 의거하여 우선권을 주장한다.

기술 분야

<3> 본 발명은 제약 화학의 분야에 관한 것이며, 구체적으로, 플라비비리다에(Flaviviridae)과의 바이러스에 의해 적어도 부분적으로 매개된 포유동물에서 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물, 조성물 그리고 방법에 관한 것이다.

<4> 참고문헌

<5> 하기의 문헌을 본 출원에서 위첨자로서 인용한다:

<6> 1. Szabo, et al, Pathol. Oncol. Res. 2003, 9:215-221.

<7> 2. Hoofnagle JH, Hepatology 1997, 26: 15S-20S.

<8> 3. Thomson BJ and Finch RG, Clin Microbial Infect. 2005, 11:86-94.

<9> 4. Moriishi K and Matsuura Y, Antivir. Chem. Chemother. 2003, 14:285-297.

<10> 5. Fried, et al N. Engl. J. Med 2002, 347:975-982.

<11> 6. Ni, Z. J. and Wagman, A. S. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 2004, 7, 446-459.

<12> 7. Beaulieu, P. L. and Tsantrizos, Y. S. Curr. Opin. Investig. Drugs 2004, 5, 838-850.

<13> 8. Griffith, et al., Ann. Rep. Med. Chem. 39, 223-237, 2004.

<14> 9. Sommadossi, et al., International Patent Application Publication No. WO 01/90121, published May 23, 2001

- <15> 10. Olson et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48:3944-53
- <16> 11. Sarisky R.T. J Antimicrob Chemother. 2004, 54:14-6
- <17> 12. Love et al., J Virol. 2003, 77:7575-81
- <18> 13. Harper et al., J Med Chem. 2005, 48:4547-57
- <19> 14. Hiromasa et al, U.S. Patents No. 6,770,666 issued August 3, 2004
- <20> 15. Watashi, et al., Molecular Cell, 19, 111-122, 2005
- <21> 16. Horsmans, et al., Hepatology, 42, 724-731, 2005
- <22> 17. Carroll, S.S., et al., International Patent Application Publication No. WO 02/057287, published 25 July, 2002;
- <23> 18. Carroll, S.S., et al., International Patent Application Publication No. WO 02/057425, published 25 July, 2002.
- <24> 모든 상기 문헌은 각각의 개별 문헌이 그것들의 전체가 참고로서 포함되도록 구체적으로 및 개별적으로 지적인 것과 같은 정도로 그것들 전체가 본원에 참고로서 인용된다.

배 경 기 술

- <25> HCV의 만성 감염은 간 경화, 간세포암종 및 간 부전과 관련된 주요한 건강문제이다. 1억7천만으로 추정되는 전 세계의 만성 보균자는 간 질환 진행의 위험에 있다.^{1,2} 미국에서만 2백7십만명이 만성적으로 HCV에 감염되어있고, 2000년의 HCV-관련 사망수는 8,000과 10,000명 사이로 추정되었으며, 그 수는 해를 거듭할 수록 상당히 증가한 것으로 생각된다. HCV에 의한 감염은 만성적으로 감염된(그리고 전염성의) 보균자 중 높은 비율에서 다년간 임상적인 증상이 나타나지 않을 수도 있는 잠복성이다. 간경화는 궁극적으로 간 부전을 일으킬 수 있다. 만성적인 HCV 감염으로부터 말미암은 간 부전은 이제 간 이식의 주요한 원인으로 인식되고 있다.
- <26> HCV는 동물과 인간에게 영향을 미치는 RNA 바이러스의 플라비비리다에(Flaviviridae) 과의 종류이다. 게놈은 단일 ~9.6-킬로베이스 가닥의 RNA이고, 5' 및 3' 양 말단(5' 및 3'-UTR)에서 미번역 영역의 양쪽에 인접해 있는 ~3000 아미노산의 폴리프로테인을 코딩하는 하나의 오픈 리딩 프레임으로 구성된다. 복제 및 후대 바이러스 입자의 조합에 중요한 적어도 10개의 분리 바이러스성 단백질에 대한 선구체로서 도움이 되는 선구물질로서 역할을 한다. HCV 폴리단백질에서 구조적 및 비-구조적 단백질의 조직은 다음과 같다: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. HCV의 복제 사이클은 어떤 DNA 중간체를 포함하지 않고, 바이러스는 숙주 게놈으로 조직화하지 않기 때문에, HCV 감염은 이론상으로 치료될 수 있다. HCV 감염의 병리가 주로 간에 영향을 미치는 반면, 바이러스는 말초 혈액 림프구를 포함하는 신체 내의 다른 세포 형태에서 발견된다.^{3,4}
- <27> 현재, 만성 HCV를 위한 표준 치료법은 리바비린과 조합한 인터페론 알파(IFN-알파)이며, 이것은 적어도 6개월의 치료를 필요로 한다. IFN-알파는 몇 가지 질환, 특히 바이러스 감염에 응하여 대부분의 동물 유해 세포에 의해 생성되고 분비되는, 항바이러스, 면역조절 및 항종양 활성과 같은 특징적인 생물학적 효과를 갖는 자연적으로 발생하는 소형 단백질의 부류에 속한다. IFN-알파는 세포의 교류와 면역 조절에 영향을 주는 성장과 분화의 중요한 조절자이다. 인터페론을 이용한 HCV의 치료는 흔히 피로, 발열, 오한, 두통, 근육통, 관절통, 경증 탈모증, 정신과 효과 및 관련 장애, 자가면역 현상 및 관련 장애 및 갑상선 기능 부전과 같은 부작용과 관련된 다. 리바비린은 이노신 5'-모노포스페이트 탈수소효소(IMPDH)의 억제제이며, HCV의 치료에서 IFN-알파의 효능을 향상시킨다. 리바비린의 도입에도 불구하고, 환자의 50% 이상은 인터페론-알파(IFN) 및 리바비린의 현재 표준 요법으로 바이러스를 제거하지 못한다. 지금까지, 만성 C형 간염의 표준 요법은 폐경화된 IFN-알파와 리바비린의 조합으로 변화되었다. 그러나, 다수의 환자들은 주로 리바비린과 관련된 상당한 부작용을 여전히 가지고 있다. 리바비린은 현재 권장 투약량으로 치료된 환자의 10 내지 20%에서 상당한 용혈을 야기하며, 이 약물은 기형아 발생물질이며 배아 독성을 갖는다. 최근의 개선에서 조차도, 환자의 상당수는 바이러스성 부하의 지속된 감소에 반응하지 않고,⁵ HCV 감염의 더 효과적인 항바이러스 치료가 분명히 필요하다.
- <28> 많은 접근들이 바이러스와 경쟁하는 것을 추구한다. 그것들은 예를 들어서, HCV 복제를 억제하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 리보자임의 적용을 포함한다. 게다가, HCV 단백질을 직접 억제하고, 바이러스 복제를

방해하는 저분자량 화합물은 HCV 감염을 조절하기 위한 매력적인 전략으로서 생각된다. 바이러스 표적 중에서, NS3/4A 프로테아제/헬리카제 및 NS5b RNA 의존성 RNA 폴리머라아제는 새로운 약물을 위한 가장 기대되는 바이러스 표적으로서 고려된다.⁶⁻⁸

<29> NS5b RNA-의존성 RNA 폴리머라아제는 특히 소형-분자 억제에 잘 순응하는 것으로 나타났다. 몇몇의 뉴클레오사이드 억제제 이외에,^{9,10} 다수 억제제 스캐폴드와 함께,¹¹⁻¹⁴ 적어도 세 개의 알로스테릭 부위가 기술되었다.⁷

<30> 타겟 바이러스 유전자 및 그들의 전사 및 번역 생성물 이외에, 항바이러스성 활성은 또한 바이러스 복제를 위해 필요한 타겟 숙주 세포 단백질을 표적화함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, Watashi et al.¹⁵ 은 호스트 세포 사이클로필린을 억제함으로써 어떻게 항바이러스 활성이 달성 될 수 있는지를 보여준다. 또 다르게는, 효능있는 TLR7 작용제는 인간에게서 HCV 혈장 수준을 감소시키는 것으로 나타났다.¹⁶

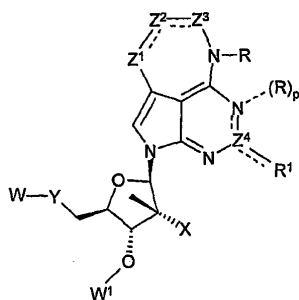
<31> 그러나, 상기 기술된 화합물 중 어떤 것도 임상적 시도를 넘어서 진전되지는 않았다.⁶⁻⁸

<32> HCV 및 플라비비리다에(Flaviviridae) 과의 바이러스의 다른 일원의 전 세계 전염성 수준을 고려하여 그리고 또한 제한된 치료법 선택을 고려하여, 이들 바이러스에 의해 원인이 되는 감염을 치료하기 위한 새로운 효과적인 약물의 강한 필요성이 있다.

<33> 발명의 개요

<34> 본 발명은 플라비비리다에 과의 바이러스의 종류에 의해 적어도 부분적으로 매개된 포유동물의 바이러스 감염의 치료에 유용한 신규 화합물과 관련되어 있다. 한 가지 그것의 조성물의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물:

화학식 I



<35>

<36> [상기식에서

<37> Z^1 와 Z^2 사이, Z^2 와 Z^3 사이, Z^4 와 R^1 사이, N과 Z^4 사이의 \equiv 는 단일 또는 이중 결합인 결합일 수도 있는 결합을 나타내고 $---$ 는 단일 결합 또는 무결합을 나타내고, 단:

<38> Z^1 과 Z^2 사이 그리고 Z^2 와 Z^3 사이의 단 하나의 결합은 이중 결합이고;

<39> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, N과 Z^4 사이의 결합은 단일 결합이고, N과 $(R)_p$ 사이의 결합은 단일 결합이며 p는 1이고;

<40> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 단일 결합일 때, N과 Z^4 사이의 결합은 이중 결합이고, N과 $(R)_p$ 사이의 결합은 결손이며 p는 0이고;

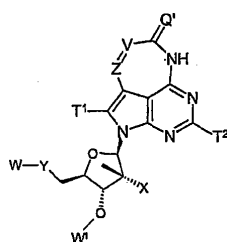
<41> p는 0 또는 1이다;

<42> 각각의 R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된다;

<43> Z^4 와 R^1 사이의 결합은 단일 결합일 때, R^1 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 티올, 및 알킬 티오에테르로 구성되는 군으로부터 선택되고;

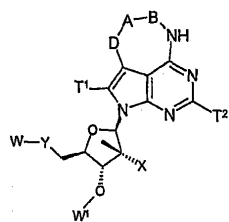
- <44> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, R^1 은 Q^1 이고;
- <45> 각각의 Z^1 , Z^2 및 Z^3 는 CH, CH₂, CH-Q⁴, C-Q⁴, C(Q¹), N, N-H, 및 N-Q로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 단, Z^1 또는 Z^3 중의 하나는 CH, N 또는 C-Q⁴이며 Z^2 는 CH 또는 N 또는 C-Q⁴이고;
- <46> Z^4 는 R^1 또는 N과 함께 이중결합을 함유하는 탄소 원자이고;
- <47> Q는 알킬 및 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <48> Q^1 은 =O 또는 =S이고;
- <49> Q^3 은 OH, 알킬, 치환된 알킬, 아미노, 및 치환된 아미노로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <50> Q^4 는 할로, 시아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아실, 아실옥시, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실아미노, 아미노아실, 알콕시, 치환된 알콕시, 티올, 알킬티오에테르 및 -SQ-Q³로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <51> Y는 결합, -CH₂- 또는 -O-로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고
- <52> X는 O-W² 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <53> 각각의 W, W¹ 및 W²는 수소, C₁₋₄알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];
- <54> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염과 관련되어 있으며;
- <55> 단, W¹ 및 W²의 적어도 하나는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고; 그리고
- <56> 추가적으로 단, 상기 화합물, 호변체, 염 또는 부분적인 염은 화학식 II 또는 III 또는 이들의 호변체, 또는 부분적인 염에 의해 나타나지 않는다

화학식 II



<57>

화학식 III



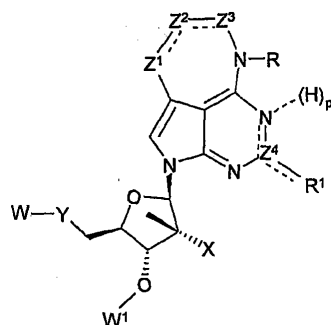
<58>

<59> [상기식에서:

<60> Q'는 결손이거나 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단, Q'가 결손일 때, V 및 NH는 모두 CH₂기에 부착되어있고;

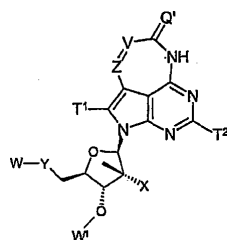
- <61> V는 N 및 C-G로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <62> Z는 N 및 C-G'으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <63> V와 Z는 동일하지 않고;
- <64> G 및 G'는 수소, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아실아미노, 알콕시아미노, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, 아미노카르보닐아미노, 옥시카르보닐아미노, $\text{HR}'\text{NCHR}''\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, 아지도, 시아노, 할로, 히드록시아미노, 및 히드라지노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 R'은 수소이고 R''은 아미노 산의 측쇄이고 또는 여기서 R' 및 R''은 각 기에 결합된 질소 및 탄소와 함께 피롤리디닐 기를 각각 형성하고;
- <65> A 및 B는 1 내지 2개의 할로기로 선택적으로 치환된 $\text{C}=\text{Q}''$, NH 및 메틸렌으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, A와 B가 모두 NH가 아니고;
- <66> D는 NH이고, 또는 $-\text{D}-\text{A}-\text{B}-$ 는 $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$, $-(\text{C}=\text{Q}'')-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{Q}'')-$, $-(\text{C}=\text{Q}'')-\text{NH}-(\text{C}=\text{Q}'')-$, $-(\text{CX}')=(\text{CX}')-(\text{C}=\text{Q}'')-$, 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ 기를 함께 형성하며 여기서 X'는 할로이고;
- <67> 각 Q''는 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- <68> T^1 및 T^2 는 수소, 히드록실, C_1-C_4 -알콕시, C_1-C_4 -티오알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 및 할로로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고
- <69> W, W^1 , Y 및 X는 화학식 I에 대해 기술된 바와 같다.
- <70> 그것의 다른 조성물의 측면에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물:

화학식 Ia

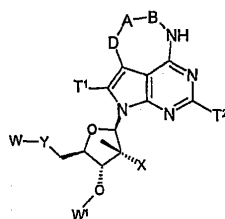


- <71>
- <72> [상기식에서
- <73> Z^1 과 Z^2 사이, Z^2 와 Z^3 사이, Z^4 와 R^1 사이, N과 Z^4 사이에서 ===== 는 단일 또는 이중 결합일 수도 있는 결합을 나타내고 ---- 는 단일 결합 또는 무결합을 나타내며, 단:
- <74> Z^1 과 Z^2 사이 그리고 Z^2 와 Z^3 사이의 결합 중 단 하나는 이중 결합이고;
- <75> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, N과 Z^4 사이의 결합은 단일 결합이고, N과 $(\text{H})_p$ 사이의 결합은 단일 결합이고 p는 1이고;
- <76> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 결합이 단일 결합일 때, N과 Z^4 사이의 결합은 이중 결합이고, N 및 $(\text{H})_p$ 사이의 결합은 결손이고 p는 0이고;
- <77> p는 0 또는 1이고;
- <78> R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;
- <79> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 단일 결합일 때, R^1 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 티올, 알킬티오 에테르로 구성되는 군으로부터 선택되고;

- <80> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, R^1 은 Q^1 이고;
- <81> Z^1 은 CH, CH_2 , $CH-Q^4$, $C-Q^4$, $C(Q^1)$, N, NH, N-Q로 구성되는 군으로부터 선택되고
- <82> Z^2 는 CH, CH_2 , $C(Q^1)$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <83> Z^3 는 CH, CH_2 , $C(Q^1)$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <84> 단, Z^1 이 CH, N 또는 $C-Q^4$ 이거나 Z^3 이 CH라면 Z^2 는 CH이고;
- <85> Z^4 는 R^1 또는 N과 함께 이중 결합을 함유하는 탄소 원자이고;
- <86> Q는 알킬 및 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <87> Q^1 은 =O 또는 =S이고;
- <88> Q^4 는 할로, 시아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아실, 아실옥시, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실아미노, 아미노아실, 알콕시, 치환된 알콕시, 티올, 알킬티오에테르 및 $-SO_2-Q_3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 Q^3 는 OH, 알킬, 치환된 알킬, 아미노, 또는 치환된 아미노로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <89> Y는 결합, $-CH_2-$ 또는 $-O-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고
- <90> X는 $O-W^2$ 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <91> 각각의 W, W^1 및 W^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];
- <92> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염과 관련되어 있고;
- <93> 단, W^1 및 W^2 중의 적어도 하나는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고; 그리고
- <94> 추가적으로 단, 상기 화합물, 호변체, 염, 또는 부분적인 염은 화학식 II 또는 III 또는 이들의 호변체, 염, 또는 부분적인 염에 의해 나타나지 않는다.
- <95> (화학식 II)



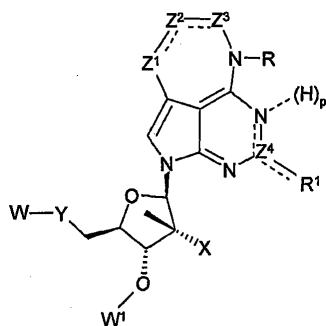
- <96>
- <97> (화학식 III)



- <98>
- <99> 상기식에서:

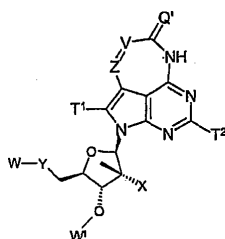
- <100> Q'는 결손이거나 O, S, 및 NH로 구성되는 기로부터 선택되고, 단, Q'가 결손일 때, V 및 NH는 모두 CH₂기에 부착되어 있고;
- <101> V는 N 및 C-G로 구성되는 기로부터 선택되고;
- <102> Z는 N 및 C-G'로 구성되는 기로부터 선택되고;
- <103> V와 Z는 동일하지 않고;
- <104> G 및 G'는 수소, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아실아미노, 알콕시아미노, -SO₃H, -SO₂NH₂, 아미노카르보닐아미노, 옥시카르보닐아미노, HR'NCH^{R''}C(O)NH-, 아지도, 시아노, 할로, 히드록시아미노, 및 히드라지노로 구성되는 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R' 및 R''은 각 기에 결합된 질소 및 탄소와 함께 피롤리디닐기를 각각 형성하고;
- <105> A 및 B는 1 내지 2개의 할로기로 선택적으로 치환된 C=Q'', NH, 및 메틸렌으로 구성되는 기로부터 독립적으로 선택되고, 단, A와 B는 모두 NH가 아니고;
- <106> D는 NH이고, 또는 -D-A-B-는 -N=CH-NH-, -(C=Q'')-CH₂-(C=Q'')-, -(C=Q'')-NH-(C=Q'')-, -(CX')=(CX')-(C=Q'')-, 또는 -CH=CH-NH-기를 함께 형성하고 여기서 X'는 할로이고;
- <107> 각각의 Q''는 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- <108> T¹ 및 T²는 수소, 히드록실, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-티오알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 및 할로로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고
- <109> W, W¹, Y 및 X는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.
- <110> 그것의 다른 조성물 측면에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물:

화학식 Ib



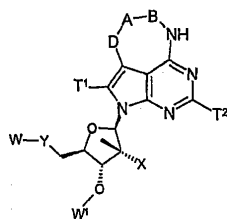
- <111>
- <112> [상기식에서
- <113> Z¹과 Z² 사이, Z²와 Z³ 사이, Z⁴와 R¹ 사이, 그리고 N과 Z⁴ 사이의 --- 은 단일 또는 이중 결합일 수도 있는 결합을 나타내고 ---- 은 단일 결합 또는 무결합을 나타내고, 단:
- <114> Z¹과 Z² 사이 그리고 Z²와 Z³ 사이의 결합 중의 단 하나는 이중 결합이고;
- <115> Z⁴와 R¹ 사이의 결합이 이중 결합일 때, N과 Z⁴ 사이의 결합은 단일 결합이고, N과 (H)_p 사이의 결합은 단일 결합이며, p는 1이고;
- <116> Z⁴와 R¹ 사이의 결합이 단일 결합일 때, N과 Z⁴ 원자 사이의 결합은 이중 결합이고, N과 (H)_p 사이의 결합은 결손이며 p는 0이고;
- <117> p는 0 또는 1이고;
- <118> R은 수소이고;

- <119> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 단일 결합일 때, R^1 은 수소, 알킬, 알콕시, 및 알킬티오에테르로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <120> Z^4 와 R^1 사이의 결합이 이중 결합일 때, R^1 은 =O이고;
- <121> Z^1 은 CH, CH_2 , $C-Q^5$, C-CN, C-N₃, C-OH, C-SH, C-O-알킬, C-S-알킬, C-SO₂-Q³, $CC\equiv C-Q^2$, C(Q¹); C-NH₂, C-NHCH₃, C-N(CH₃)₂, N, 및 NH로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <122> Z^2 는 CH, CH_2 , C(Q¹)으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <123> Z^3 는 CH, CH_2 , C(Q¹)으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <124> 단, Z^1 이 CH, C-CN, C-N₃, C-O-C(O)CH₃, C-OH, C-SH, -C-O-알킬, C-SO₂-Q³, $CC\equiv C-Q^2$, CNH₂, CNHCH₃, C-N(CH₃)₂ 또는 N이거나 Z^2 이 CH라면 Z^2 는 CH이고;
- <125> Z^4 는 R^1 또는 N과 함께 이중 결합을 함유하는 탄소 원자이고;
- <126> Q¹은 O 또는 S이고;
- <127> Q²는 수소, 알킬이고;
- <128> Q³는 OH, NH₂, 또는 알킬이고;
- <129> Q⁵는 할로이고;
- <130> Y는 결합, -CH₂- 또는 -O-으로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고
- <131> X는 O-W² 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <132> 각각의 W, W¹ 및 W²는 수소, C₁₋₄알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];
- <133> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염과 관련되어 있고;
- <134> 단, 적어도 하나의 W¹ 및 W²는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고;
- <135> 추가적으로 단, 상기 화합물, 호변체, 염, 또는 부분적인 염은 화학식 II 또는 III 또는 이들의 호변체, 염, 또는 부분적인 염에 의해 나타나지 않는다
- <136> (화학식 II)



<137>

<138> (화학식 III)



<139>

<140> 상기식에서:

<141> Q'는 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단 Q'가 결손일 때, V 및 NH는 모두 CH₂기에 부착되어 있고;

<142> V는 N 및 C-G로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<143> Z는 N 및 C-G'로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<144> V와 Z는 동일하지 않고;

<145> G 및 G'는 수소, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아실아미노, 알콕시아미노, -SO₃H, -SO₂NH₂, 아미노카르보닐아미노, 옥시카르보닐아미노, HR'NCHR"C(O)NH-, 아지도, 시아노, 할로, 히드록시아미노, 및 히드라지노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 R'은 수소이고 R"은 아미노산의 측쇄이고 또는 여기서 R' 및 R"은 각 기에 결합된 질소 및 탄소와 함께 피롤리디닐 기를 각각 형성하고;

<146> A 및 B는 1 내지 2개의 할로기로 선택적으로 치환된 C=Q", NH, 및 메틸렌으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, A와 B는 모두 NH가 아니고;

<147> D는 NH이고, 또는 -D-A-B-는 -N=CH-NH-, -(C=Q")-CH₂-(C=Q")-, -(C=Q")-NH-(C=Q")-, -(CX')=(CX')-(C=Q")-, 또는 -CH=CH-NH-기를 함께 형성하고 여기서 X'는 할로이고;

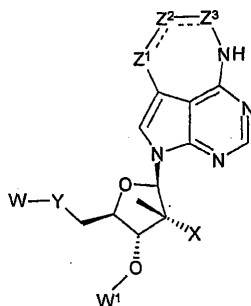
<148> 각각의 Q"는 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<149> T¹ 및 T²는 수소, 히드록실, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-티오알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 및 할로로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

<150> W, W¹, Y 및 X는 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

<151> 그것의 다른 조성물의 측면에서, 본 발명은 화학식 Ic의 화합물:

화학식 Ic

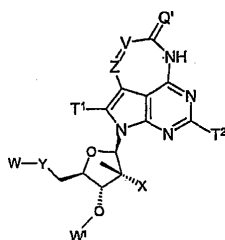


<152>

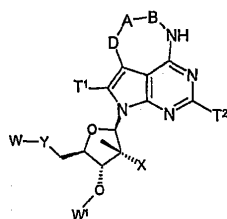
<153> [상기식에서

<154> Z¹과 Z² 사이, Z²와 Z³ 사이, Z⁴와 R¹ 사이, 그리고 N과 Z⁴ 사이의 \equiv 은 단일 또는 이중 결합일 수도 있는 결합을 나타내고 ----은 단일 결합 또는 무결합을 나타내며, 단:

- <155> Z^1 과 Z^2 사이 그리고 Z^2 와 Z^3 사이의 결합 중 단 하나는 이중 결합이고;
- <156> Z^1 은 CH, CH_2 , C-NH₂, C-NHCH₃로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <157> Z^2 는 CH, CH_2 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <158> Z^3 는 CH, CH_2 , C(O)로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <159> 단, Z^1 이 CH, C-NH₂ 또는 C-NHCH₃라면, Z^2 는 CH이고 Z^3 는 CH가 아니며;
- <160> Y는 결합, -CH₂ 또는 -O-로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고
- <161> X는 O-W² 및 할로로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <162> 각각의 W, W¹ 및 W²는 수소, C₁₋₄알킬, 및 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다];
- <163> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 호변체, 염 또는 부분적인 염과 관련되어 있고;
- <164> 단, W¹ 및 W²의 적어도 하나는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고; 그리고
- <165> 추가적으로 단, 상기 화합물, 호변체, 또는 부분적인 염은 화학식 II 또는 III 또는 이들의 호변체, 염, 또는 부분적인 염으로 나타나지 않는다
- <166> (화학식 II)



- <167>
- <168> (화학식 III)



- <169>
- <170> 상기식에서:
- <171> Q'는 결손이거나 O, S, 및 NH로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단, Q'가 결손일 때, V 및 NH는 모두 CH₂ 기에 부착되어 있고;
- <172> V는 N 및 C-G로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <173> Z는 N 및 C-G'로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <174> V와 Z는 동일하지 않고;
- <175> G 및 G'은 수소, 아미노, 아미노카르보닐, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아실아미노, 알콕시아미노, -SO₃H, -SO₂NH₂, 아미노카르보닐아미노, 옥시카르보닐아미노, HR'NCHR"C(O)NH-, 아지도, 시아노, 할로, 히드록시아미노, 및 히드라지노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 R'은 수소이고 R"은 아미노

산의 측쇄이고 또는 여기서 R' 및 R은 각 기에 결합된 질소 및 탄소와 함께 피롤리디닐 기를 각각 형성하고;

<176> A 및 B는 1 내지 2개의 할로기로 선택적으로 치환된 C=Q", NH, 및 메틸렌으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, A와 B는 모두 NH가 아니고;

<177> D는 NH이고, 또는 -D-A-B-는 -N=CH-NH-, -(C=Q")-CH₂-(C=Q")-, -(C=Q")-NH-(C=Q")-, -(CX')=(CX')-(C=Q")-, 또는 -CH=CH-NH-기를 함께 형성하고 여기서 X'는 할로이고;

<178> 각각의 Q"는 O, S, 및 NH로 구성되는 기로부터 독립적으로 선택되고;

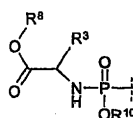
<179> T¹ 및 T²는 수소, 히드록실, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-티오알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 및 할로로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

<180> W, W¹, Y 및 X는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

<181> 한 가지 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 갖고, X는 O-W²이고, 각각의 W, W¹, 및 W²는 독립적으로 수소 또는 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스폰아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 -C(O)CHR³NHR¹³로 구성되는 군으로부터 선택된 약학적으로 허용 가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R¹³은 수소이고 R³은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R³ 및 R¹³은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성한다. 바람직하게는, W는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포스포이다.

<182> 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 상기 화학식의 구조식이고, X는 O-W²이고, W, W¹, 및 W² 중의 하나는 수소이다. 다른 구체예에서, W 및 W¹은 H이고, 또는 W 및 W²는 H이고, 또는 W² 및 W¹은 H이다. 이제 다른 구체예에서 각각의 W, W¹, 및 W²는 수소이다.

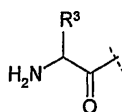
<183> 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 상기 화학식의 구조식이고, X는 O-W²이고 W는 하기의 화학식에 의해 나타난다:



<184>

<185> 상기식에서 R³는 아미노산의 측쇄이고; R⁸은 수소 또는 알킬이고; 그리고 R¹⁰은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 W¹ 및 W² 중의 하나는 수소이다. 더 바람직하게는 W¹과 W²는 수소이다.

<186> 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 상기 화학식의 구조식이고, X는 O-W²이고 W¹은 하기의 화학식에 의해 나타난다:



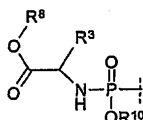
<187>

<188> 여기서 R³는 아미노산의 측쇄이다. 바람직하게는 W와 W² 중의 하나는 수소이다. 더 바람직하게는 W와 W²는 수소이다.

<189> 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 상기 화학식의 구조식이고, X는 할로이고, 바람직하게는 플루오로이고, 각

각의 W 및 W¹은 독립적으로 수소 또는 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스폰아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 -C(O)CHR³NHR¹³로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R¹³은 수소이고 R³는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄이고; 또는 R³ 및 R¹³은 이들에 결합된 탄소 및 질소와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성한다. W는 바람직하게는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포스포이다.

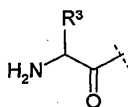
<190> 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 가지며, X는 할로, 바람직하게는 플루오로이고, 그리고 W는 하기의 화학식에 의해 나타난다:



<191>

<192> 상기식에서 R³는 아미노산의 측쇄이고; R⁸은 수소 또는 알킬이고; 그리고 R¹⁰은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 W는 수소이다.

<193> 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 가지며, X는 할로, 바람직하게는 플루오로이고, W¹은 하기의 화학식에 의해 나타난다:



<194>

<195> 여기서 R³는 아미노산의 측쇄이다. 바람직하게는, W는 수소이다.

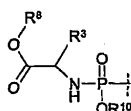
<196> 한 구체예에서 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 가지고 있고, X는 O-W²이고, W²는 C₁₋₄ 알킬이고, 바람직하게는 메틸이고, 각각의 W 및 W¹은 독립적으로 수소 또는 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스폰아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 -C(O)CHR³NHR¹³로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그기이고, 여기서 R¹³은 수소이고 R³은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R³ 및 R¹³은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성한다. 바람직하게는 W는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포스포이다. 더 바람직하게는, W 및 W¹ 중의 하나는 수소이다. 훨씬 더 바람직하게는 W와 W¹은 수소이다.

<197> 한 가지 구체예에서 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 갖고, X는 O-W²이고, W¹은 C₁₋₄ 알킬이고, 바람직하게는 메틸이고, 각각의 W 및 W²는 독립적으로 수소 또는 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스폰아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 -C(O)CHR³NHR¹³로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R¹³은 수소이고 R³은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R³ 및 R¹³은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성한다. 바람직하게는 W는 수소, 포스포, 디포스포, 또는 트리포

스포이다. 더 바람직하게는, W 및 W² 중의 하나는 수소이다. 훨씬 더 바람직하게는 W와 W²는 수소이다.

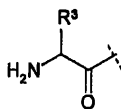
<198> 한 가지 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 갖고, X는 O-W²이고, W는 C₁₋₄알킬이고, 바람직하게는 메틸이고, 각각의 W¹ 및 W²는 독립적으로 수소 또는 아실, 옥시아실, 포스포네이트, 포스페이트 에스테르, 포스페이트, 포스포아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 모노에스테르, 시클릭 포스포라미데이트, 시클릭 포스포로디아미데이트, 포스포라미데이트 디에스테르, 및 -C(O)CHR³NHR¹³로 구성되는 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 프로드러그 기이고, 여기서 R¹³은 수소이고 R³은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 또는 R³ 및 R¹³은 이들에 결합된 탄소 및 질소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성한다. 더 바람직하게는, W¹ 및 W² 중의 하나는 수소이다. 훨씬 더 바람직하게는, W¹과 W²는 수소이다.

<199> 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 갖고, X는 O-W²이고 W는 하기의 화학식에 의해 나타난다:



<200>

<201> 상기식에서 R³은 아미노산의 측쇄이고; R⁸은 수소 또는 알킬이고; 그리고 R¹⁰은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서 W¹은 수소이고 W²는 C₁₋₄알킬이고, 바람직하게는 메틸이다. 이제 다른 구체예에서, W²는 수소이고 W¹은 C₁₋₄알킬이고, 바람직하게는 메틸이다. 다른 구체예에서 본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 Ia의 구조식을 갖고, X는 O-W²이고 W¹은 하기의 화학식에 의해 나타난다:



<202>

<203> 상기식에서 R³은 아미노산의 측쇄이다. 다른 구체예에서 W는 수소이고 W²는 메틸이다. 또 다른 구체예에서 W²는 수소이고 W는 메틸이다.

<204> 본 발명에 포함되는 화합물의 일부 예는 하기의 리스트 및 표 I에서 명명된다.

<205> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-2,6,8,9-테트라히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온;

<206> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-6,7-디히드로-2H-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌;

<207> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-6,9-디히드로-2H-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌;

<208> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-6,7,8,9-테트라히드로-2H-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌;

<209> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-2,6-디히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온;

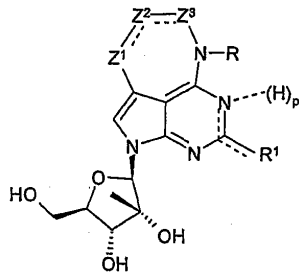
<210> 9-아미노-2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-2,6-디히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온; 및

<211> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-9-메틸아미노-2,6-디히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온;

<212> 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 프로드러그, 염, 또는 부분적인 염

<213> 하기의 표 I에서, Q¹, Q², Q³, Q⁴, 및 Q⁵는 상기에 제공된 바와 같은 정의를 갖는다:

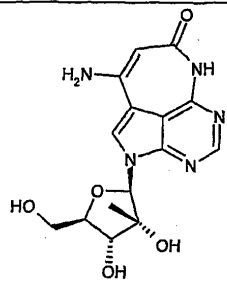
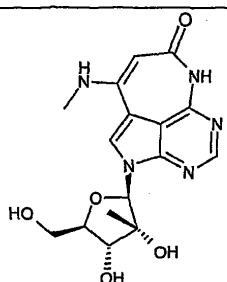
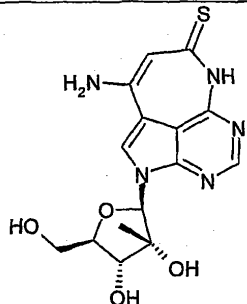
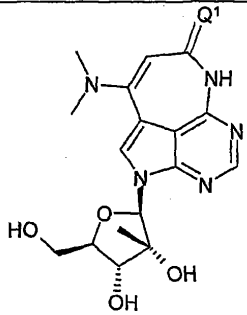
표 1

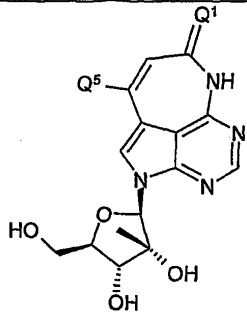
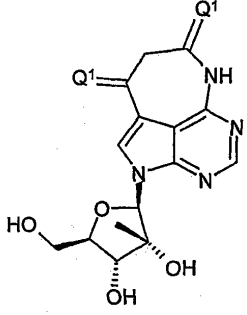
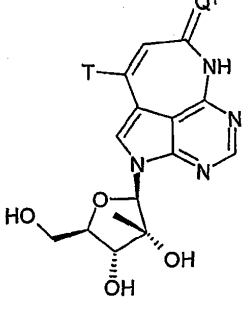
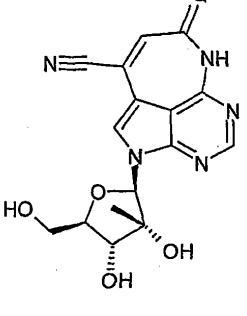


<214>

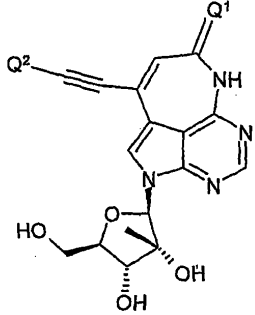
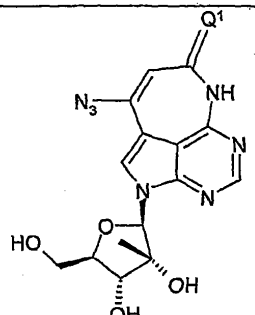
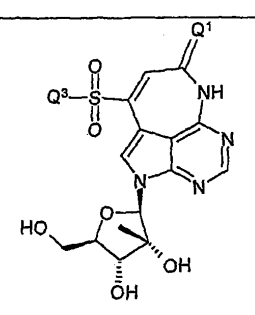
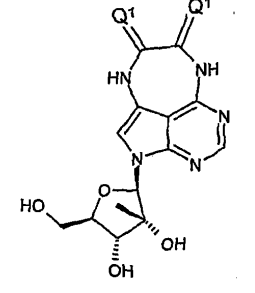
화합물	R	R'	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	CH ₂	CH ₂	C(O)
	H	H (p=0)	CH	CH	CH ₂
	H	-H (p=0)	CH ₂	CH	CH
	H	-H (p=0)	CH ₂	CH ₂	CH ₂
	H	-H (p=0)	CH	CH	C(O)

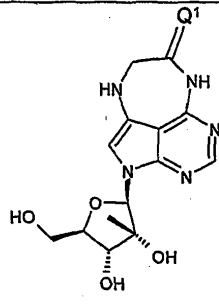
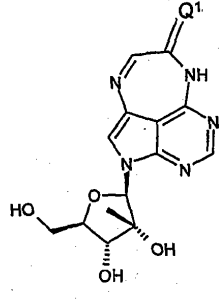
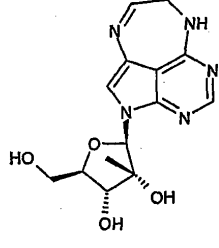
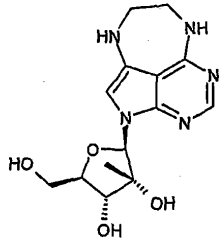
<215>

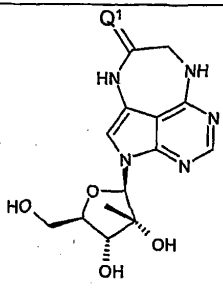
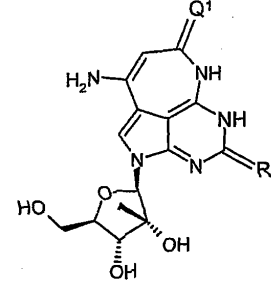
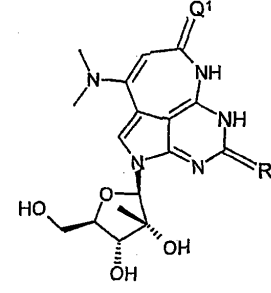
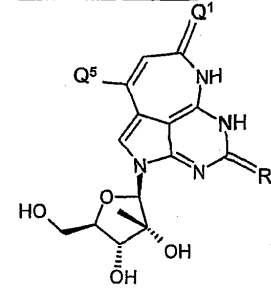
화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	C-NH ₂	CH	C(O)
	H	-H (p=0)	C-NHCH ₃	CH	C(O)
	H	-H (p=0)	C-NH ₂	CH	C(S)
	H	-H (p=0)	C-N(CH ₃) ₂	CH	C(Q ¹)

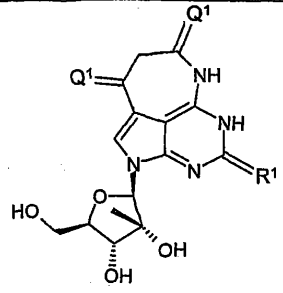
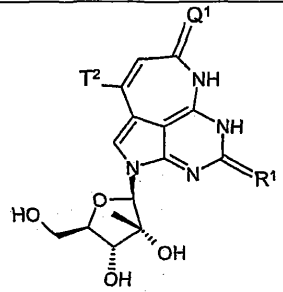
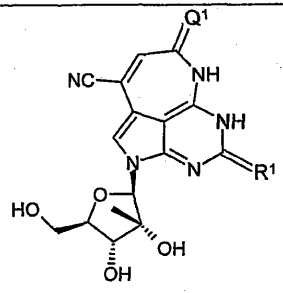
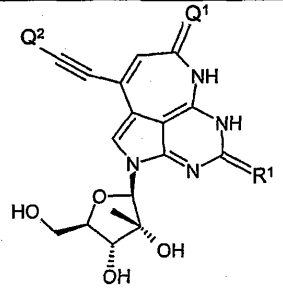
화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	C-Q ⁵	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C(Q ¹)	CH ₂	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서)	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-CN	CH	C(Q ¹)

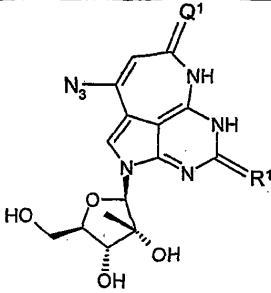
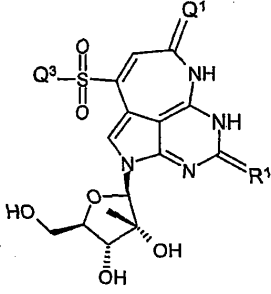
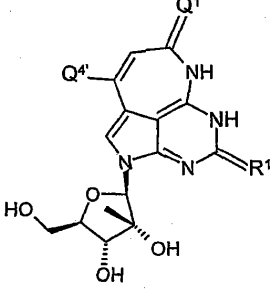
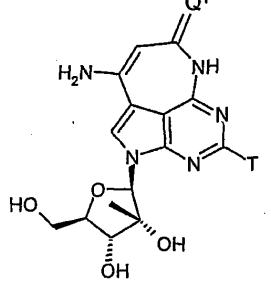
<217>

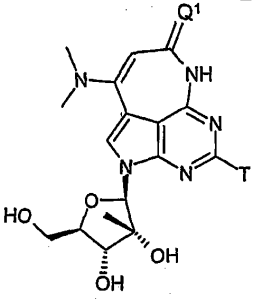
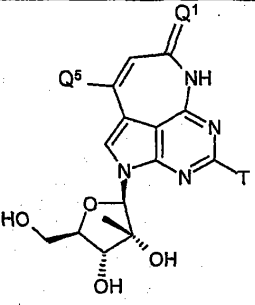
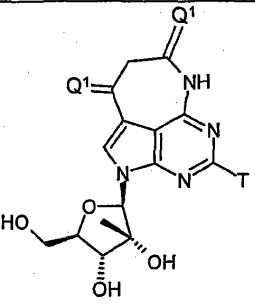
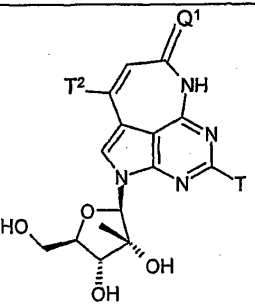
화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	CC≡C-Q ²	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-N ₃	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	C-SO ₂ -Q ³	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	NH	C(Q ¹)	C(Q ¹)

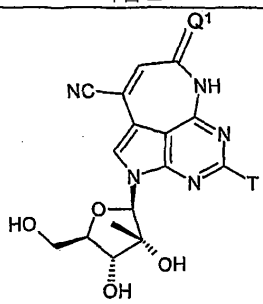
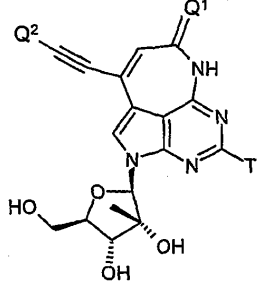
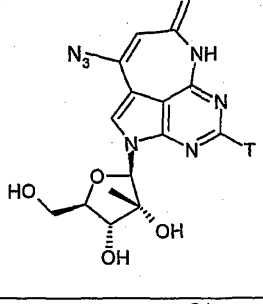
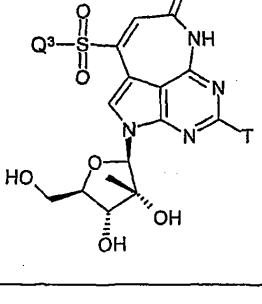
화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	NH	CH ₂	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	N	CH	C(Q ¹)
	H	-H (p=0)	N	CH	CH ₂
	H	-H (p=0)	NH	CH ₂	CH ₂

화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	-H (p=0)	NH	C(Q ¹)	CH ₂
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{or} \\ =S \end{matrix}$ (p=1)	C-NH ₂	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{or} \\ =S \end{matrix}$ (p=1)	C-(CH ₃) ₂	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{or} \\ =S \end{matrix}$ (p=1)	C-Q ⁵	CH	C(Q ¹)

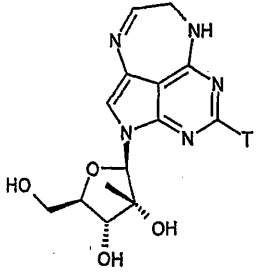
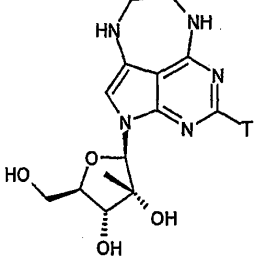
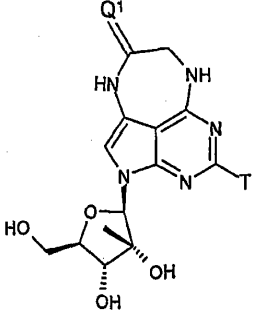
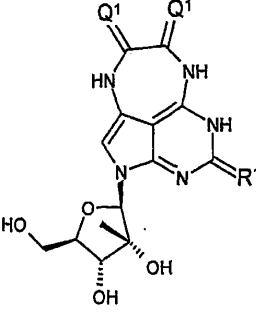
화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{또는} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	C(Q ¹)	CH ₂	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{또는} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	T ² = C- OCH ₃ , 또는 C- O-C ₂₋₄ 알킬 이다	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{또는} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	C-CN	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{또는} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	CC≡C-Q ²	CH	C(Q ¹)

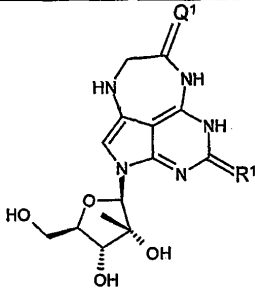
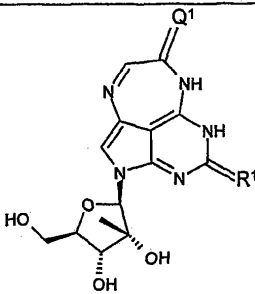
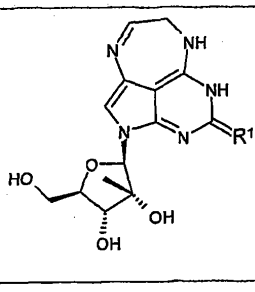
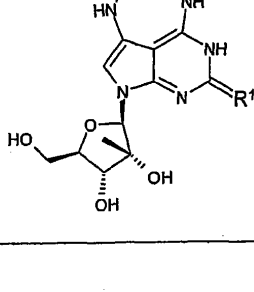
화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{또는} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	C-N ₃	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{또는} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	-C-SO ₂ -Q ³	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \text{또는} \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	$\begin{matrix} C-Q^{4'} \\ Q^{4'} \text{는 } CH_3 \\ \text{또는} \\ C_{2-4} \text{알킬} \\ \text{이다} \end{matrix}$	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} T \\ (T가 \\ -OCH_3 \text{ 또는} \\ -SCH_3 \text{ 인} \\ \text{곳에서}) \\ (p=0) \end{matrix}$	C-NH ₂	CH	C(Q ¹)

화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	C-N(CH ₃) ₂	CH	C(Q ¹)
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	C-Q ⁵	CH	C(Q ¹)
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	C(Q ¹)	CH ₂	C(Q ¹)
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	T ² = C- OCH ₃ 또는 C- O-C ₂₋₄ 알킬	CH	C(Q ¹)

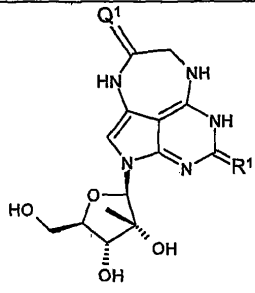
화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	$\begin{matrix} T \\ \text{(T가} \\ \text{-OCH}_3 \text{ 또는} \\ \text{-SCH}_3 \text{ 인} \\ \text{곳에서)} \\ \text{(p=0)} \end{matrix}$	C-CN	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} T \\ \text{(T가} \\ \text{-OCH}_3 \text{ 또는} \\ \text{-SCH}_3 \text{ 인} \\ \text{곳에서)} \\ \text{(p=0)} \end{matrix}$	CC≡C-Q ²	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} T \\ \text{(T가} \\ \text{-OCH}_3 \text{ 또는} \\ \text{-SCH}_3 \text{ 인} \\ \text{곳에서)} \\ \text{(p=0)} \end{matrix}$	C-N ₃	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} T \\ \text{(T가} \\ \text{-OCH}_3 \text{ 또는} \\ \text{-SCH}_3 \text{ 인} \\ \text{곳에서)} \\ \text{(p=0)} \end{matrix}$	C-SO ₂ -Q ³	CH	C(Q ¹)

화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	C-Q ⁴ Q ⁴ 는 CH ₃ 또는 C ₂₋₄ 알킬이다	CH	C(Q ¹)
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	NH	C(Q ¹)	C(Q ¹)
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	NH	CH ₂	C(Q ¹)
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	N	CH	C(Q ¹)

화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	N	CH	CH ₂
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	NH	CH ₂	CH ₂
	H	T (T가 -OCH ₃ 또는 -SCH ₃ 인 곳에서) (p=0)	NH	C(Q ¹)	CH ₂
	H	=O 또는 =S (p=1)	NH	C(Q ¹)	C(Q ¹)

화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	$\begin{matrix} =O \\ \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	NH	CH ₂	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	N	CH	C(Q ¹)
	H	$\begin{matrix} =O \\ \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	N	CH	CH ₂
	H	$\begin{matrix} =O \\ \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	NH	CH ₂	CH ₂

<227>

화합물	R	R ¹	Z ¹	Z ²	Z ³
	H	$\begin{matrix} =O \\ \\ =S \\ (p=1) \end{matrix}$	NH	C(Q ¹)	CH ₂

<228>

<229>

본 발명의 화합물은 항바이러스 약제로서 활성이거나 본 발명의 다른 항바이러스 약제의 제조에서 중간체로서 유용하다.

<230>

본 발명은 또한 본원에 기술된 약학적으로 허용가능한 희석제 및 치료적으로 유용한 양의 화합물 또는 이러한 화합물의 하나 이상의 혼합물을 포함하는 약학적 조성물과 관련되어 있다.

<231>

본 발명은 또한 플라비비리다에(Flaviviridae) 과의 바이러스에 의해 적어도 부분적으로 매개된 포유동물에서

바이러스의 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물의 사용과 관련되어 있다.

- <232> 본 발명은 또한 추가적으로 포유동물에서, HCV와 같은, 플라비비리다에(Flaviviridae) 과의 바이러스에 의해 적어도 부분적으로 매개된 바이러스를 치료하기 위한 방법과 관련되어 있으며, 이 방법은 바이러스 감염으로 진단되거나 바이러스 감염의 진행의 위험에 있는 포유 동물에 투여하는 것을 포함하고, 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 희석제 및 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물의 하나 이상의 혼합물을 포함한다.
- <233> 본 발명의 다른 구체예에서, 포유동물에서 바이러스 감염을 치료하거나 예방하는 방법은 본 발명의 화합물이 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 HCV에 활성인 약제의 투여와 조합하여 투여하는 것으로 제공된다. HCV에 활성인 약제는 리바비린, 레보비린, 비라미딘, 티모신 알파-1, NS3 세린 프로테아제의 억제제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소의 억제제, 인터페론-알파 또는 폐결핵화된 인터페론-알파, 단독으로 또는 리바비린, 비라미딘 또는 레보비린과 조합을 포함한다. 바람직하게는 HCV에 활성인 추가적인 약제는 인터페론-알파 또는 폐결핵화된 인터페론-알파 단독 또는 리바비린, 비라미딘 또는 레보비린과의 조합이다.

발명의 상세한 설명

- <234> 본 발명의 C형 간염 바이러스와 같은 플라비비리다에(Flaviviridae) 바이러스를 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법과 관련되어 있다. 그러나, 발명의 상세한 설명을 기술하기에 앞서, 하기의 용어가 우선 정의될 것이다:
- <235> **정의**
- <236> 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자 그리고 더 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌기를 의미한다. 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸 등과 같은 군으로 예시된다.
- <237> "치환된 알킬"은 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 옥시아실, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로젠, 히드록실, 니트로, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개, 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 알킬기를 의미한다.
- <238> "알콕시"는 예로써, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시 등을 포함하는 "알킬-O-"를 의미한다.
- <239> "치환된 알콕시"는 "치환된 알킬 -O-"를 의미한다.
- <240> "아실"은 알킬-C(O)-, 치환된 알킬-C(O)-, 알케닐-C(O)-, 치환된 알케닐-C(O)-, 알키닐-C(O)-, 치환된 알키닐-C(O)-, 시클로알킬-C(O)-, 치환된 시클로알킬-C(O), 아릴-C(O)-, 치환된 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 치환된 헤테로아릴-C(O), 헤테로고리-C(O)-, 및 치환된 헤테로고리-C(O)기를 의미한다.
- <241> "포르밀"은 -C(O)H 기를 의미한다.
- <242> "아실아미노"는 -C(O)NR⁴R⁴기를 의미하며 여기서 각 R⁴는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 각각의 R⁴는 질소 원자와 함께 헤테로고리 또는 치환된 헤테로고리 환을 형성하기 위해 결합된다.
- <243> "아실옥시"는 알킬-C(O)O-, 치환된 알킬 -C(O)O-, 알케닐-C(O)O-, 치환된 알케닐-C(O)O-, 알키닐-C(O)O-, 치환된 알키닐-C(O)O-, 아릴-C(O)O-, 치환된 아릴-C(O)O-, 시클로알킬-C(O)O-, 치환된 시클로알킬-C(O)O-, 헤테로아릴-C(O)O-, 치환된 헤테로아릴-C(O)O-, 헤테로고리-C(O)O-, 및 치환된 헤테로고리-C(O)O-를 의미한다.
- <244> "옥시아실"은 알킬-OC(O)-, 치환된 알킬-OC(O)-, 알케닐-OC(O)-, 치환된 알케닐-OC(O)-, 알키닐-OC(O)-, 치환된 알키닐-OC(O)-, 아릴-OC(O)-, 치환된 아릴-OC(O)-, 시클로알킬-OC(O)-, 치환된 시클로알킬-OC(O)-, 헤테로아릴-OC(O)-, 치환된 헤테로아릴-OC(O)-, 헤테로고리-OC(O)-, 및 치환된 헤테로고리-OC(O)-를 의미한다.
- <245> "알케닐"은 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소원자 및 및 더 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지고, 적어도 1개 바람직하게는 1-2개 부위의 비닐(>C=C<) 불포화를 갖는 불포화 탄화수소를 의미한다. 이러한 기는 비

닐(에텐-1-일), 알릴, but-3-엔-1-일 등에 의해 예시된다.

- <246> "치환된 알케닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로젠, 히드록실, 니트로, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체, 및 바람직하게는 1 내지 2개의 치환체를 갖는 알케닐 기를 의미하며, 단, 어떤 히드록실 치환은 비닐(불포화됨) 탄소 원자에 부착되지 않는다. 바람직한 치환된 알케닐 기는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 2,2-디플루오로에텐-1-일, 메톡시에텐-1-일 등으로부터 선택된다.
- <247> 용어 "치환된 알케닐"은 적합하게는 E(시스) 및 Z(트랜스) 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 이성질체는 순수한 이성질체 화합물 또는 E와 Z 구성요소의 혼합물이 될 수 있다.
- <248> "알킬닐"은 적어도 1개 부위의 아세틸레닉($C\equiv C$) 불포화를 가지고 2 내지 6개의 탄소 원자 및 더 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 불포화 탄화수소를 의미한다. 바람직한 알킬닐 기는 이에 제한되는 것은 아니지만, 에틴-1-일, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일, 1-메틸프로프-2-인-1-일, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 부틴-3-일, 등으로부터 선택된다.
- <249> "치환된 알킬닐"은 1 내지 3개의 치환체, 바람직하게는 1 내지 2개의 치환체를 갖는 알킬닐 기를 의미하며, 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로젠, 히드록실, 니트로, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택되며, 단, 어떤 히드록실 치환기는 아세틸레닉 탄소 원자에 부착되지 않는다. 바람직한 치환된 알킬닐 기는 이에 제한되는 것은 아니지만, 2-플루오로에틴-1-일, 3,3,3-트리플루오로프로핀-1-일, 3-아미노프로핀-1-일, 3-히드록시프로핀-1-일, 등으로부터 선택된다.
- <250> "아미노"는 $-NH_2$ 기를 의미한다.
- <251> "치환된 아미노"는 $-NR'R''$ 기를 의미하며, 여기서 R' 및 R'' 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 R' 및 R'' 는 이들에 결합된 질소와 함께 헤테로고리 또는 치환된 헤테로고리 기를 형성하기 위해 결합되고, 단, R' 와 R'' 는 모두 수소가 아니다. R' 가 수소이고 R'' 가 알킬일 때, 치환된 아미노 기는 때때로 본원에서 알킬아미노로서 언급된다. R' 와 R'' 이 알킬일 때, 치환된 아미노기는 때때로 본원에서 디알킬아미노로서 언급된다.
- <252> "아미노아실"은 $-NR^5C(O)$ 알킬, $-NR^5C(O)$ 치환된 알킬, $-NR^5C(O)$ 시클로알킬, $-NR^5C(O)$ 치환된 시클로알킬, $-NR^5C(O)$ 알케닐, $-NR^5C(O)$ 치환된 알케닐, $-NR^5C(O)$ 알킬닐, $-NR^5C(O)$ 치환된 알킬닐, $-NR^5C(O)$ 아릴, $-NR^5C(O)$ 치환된 아릴, $-NR^5C(O)$ 헤테로아릴, $-NR^5C(O)$ 치환된 헤테로아릴, $-NR^5C(O)$ 헤테로고리, 및 $-NR^5C(O)$ 치환된 헤테로고리를 의미하며 여기서 R^5 는 수소 또는 알킬이다.
- <253> "아릴" 또는 "Ar"은 단일 환(예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 환(예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)을 갖는 6 내지 14개의 탄소 원자의 1가의 방향족 카르보고리 군을 의미하며 축합 환은 방향족(예를 들어, 2-벤조옥사졸리논, 2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온-7-일 등)일 수도 아닐 수도 있으며, 단, 부착지점은 방향족 탄소 원자이다. 바람직한 아릴은 페닐 및 나프틸을 포함한다.
- <254> "치환된 아릴"은 아릴기 또는 페닐기를 의미하는 "치환된 페닐"을 포함하며 히드록실, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시클로알콕시, 치환된 시클로알콕시, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시아노, 티올, 티오알킬, 치환된 티오알킬, 티오아릴, 치환된 티오아릴, 티오헤테로아릴, 치환된 티오헤테로아릴, 티오시클로알킬, 치환된 티오시클로알킬, 티오헤테로고리, 치환된 티오헤테로고리, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로, 니트로, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 치환된 헤테로고리, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴옥시 및 치환된 헤테로시클릴옥시로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기로 치환된다.
- <255> "아릴옥시"는 아릴-O-기를 의미하며 예로써, 펜옥시, 나프톡시 등을 포함한다.

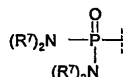
- <256> "치환된 아릴옥시"는 치환된 아릴-O-기를 의미한다.
- <257> "카르복실"은 -COOH 또는 그것의 염을 의미한다.
- <258> "카르복실 에스테르"는 -C(O)O-알킬, -C(O)O-치환된 알킬, -C(O)O-아릴, 및 -C(O)O-치환된 아릴기를 의미하며 여기서 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴은 본원에서 정의된 바와 같다.
- <259> "시클로알킬"은 단일 또는 다중 시클릭 환을 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 시클릭 알킬 기를 의미하며, 예로써, 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등을 포함한다.
- <260> "치환된 시클로알킬"은 옥소(=O), 티옥소(=S), 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로젠, 히드록실, 니트로, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환체를 갖는 시클로알킬기를 의미한다.
- <261> "시클로알콕시"는 -O-시클로알킬기를 의미한다.
- <262> "치환된 시클로알콕시"는 -O-치환된 시클로알킬기를 의미한다.
- <263> "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미하며 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.
- <264> "헤테로아릴"은 1 내지 10개의 탄소 원자의 방향족 기와 환 내에 산소, 질소, 황으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 의미한다. 황 및 질소 헤테로원자는 또한 N(O), S(O) 및 S(O)₂와 같은, 이들의 산화된 형태에서 존재할 수도 있다. 이러한 헤테로아릴기는 단일환(예를 들어, 피리딜 또는 푸릴) 또는 다중 축합 환(예를 들어, 인돌리진 또는 벤조티에닐)을 가질 수 있으며 여기서 축합 환은 방향족일 수도 또는 아닐 수도 있고/또는 헤테로원자를 함유할 수도 하지 않을 수도 있으며, 단, 부착 지점은 방향족 헤테로아릴기의 원자를 통한다. 바람직한 헤테로아릴은 피리딜, 피롤릴, 티에닐, 인돌릴, 티오펜릴, 및 푸릴을 포함한다.
- <265> "치환된 헤테로아릴"은 헤테로아릴 기를 의미하며 치환된 아릴에 대해 정의된 치환체의 동일 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.
- <266> "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴을 의미하고 "치환된 헤테로아릴옥시"는 -O-치환된 헤테로아릴 기를 의미한다.
- <267> "헤테로사이클" 또는 "헤테로고리" 또는 "헤테로시클로알킬"은 환 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 황, S(O), 및 S(O)₂로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 단일 환 또는 다중 축합 환을 갖는 포화 또는 불포화된 기를 의미하며 융합된 환에서, 하나 이상의 환은 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이 될 수 있고, 단, 부착 지점은 헤테로고리 환을 통한다.
- <268> "치환된 헤테로고리" 또는 "치환된 헤테로시클로알킬"은 치환된 시클로알킬에 대해 정의한 바와 같은 1 내지 3개의 동일한 치환체로 치환된 헤테로고리 기를 의미한다.
- <269> 헤테로고리 및 헤테로아릴의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 디히드로인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈리미드, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르포리닐, 티오모르포리닐(또한 티아모르포리닐로서 언급됨), 피페리디닐, 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐 등을 포함한다.
- <270> "헤테로시클릴옥시"는 -O-헤테로고리를 의미하고 "치환된 헤테로시클릴옥시"는 -O-치환된 헤테로고리를 의미한다.
- <271> "포스페이트"는 -OP(O)(OH)₂(모노포스페이트 또는 포스포), -OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂ (디포스페이트 또는 디포스포) 및 -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂(트리포스페이트 또는 트리포스포) 기 또는 이들의 부분적인 염을 포함하는 이들의 염을 의미한다. 물론, 모노-, 디- 및 트리포스페이트(포스포, 디포스포 및 트리포스포)의 처음

의 산소는 예를 들어, 리보오스 당의 5-위치에서 산소 원자를 포함하는 것으로 이해된다.

<272> "포스페이트 에스테르"는 상기 기술된 모노-, 디- 및 트리-포스페이트 기를 의미하며 여기서 하나 이상의 히드록실기는 알콕시 기에 의해 대체된다.

<273> "포스포네이트"는 $-OP(O)(R^6)(OH)$ 또는 $-OP(O)(R^6)(OR^{6'})$ 기 또는 이들의 부분적인 염을 포한하는 이들의 염을 의미하며, 여기서 R^6 는 수소, 알킬, 및 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 그리고 $R^{6'}$ 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 카르복실산, 및 카르복실 에스테르로부터 독립적으로 선택된다. 물론, 포스포네이트의 처음의 산소는 예를 들어, 리보오스 당의 5-위치에서 산소 원자를 포함한다.

<274> "포스포로디아미데이트"는 하기의 기를 의미한다:



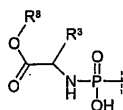
<275>

<276> 여기서 각각의 R^7 은 동일할 수도 있고 다를 수도 있으며 각각은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬이다. 특히 바람직하게는 포스포로디아미데이트는 하기의 기이다:



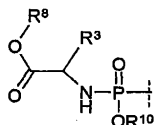
<277>

<278> "포스포라미데이트 모노에스테르"는 하기의 기를 의미하며, 여기서 R^3 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리 및 아미노산의 측쇄로 구성되는 군으로부터 선택되고; 그리고 R^8 은 수소 또는 알킬이다. 바람직한 구체예에서 R^3 는 L-아미노산으로부터 유도된다.



<279>

<280> "포스포라미데이트 디에스테르"는 하기의 군을 의미하며, 여기서 R^{10} 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리로 구성되는 군으로부터 선택되고, R^3 및 R^8 은 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 구체예에서 R^3 은 L-아미노산으로부터 유도된다.



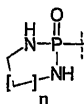
<281>

<282> "시클릭 포스포라미데이트"는 하기의 기를 의미하며, 여기서 n은 1 내지 3, 더 바람직하게는 n은 1 내지 2이다.



<283>

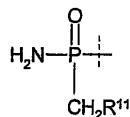
<284> "시클릭 포스포로디아미데이트"는 하기의 기를 의미하며, 여기서 n은 1 내지 3, 더 바람직하게는 n은 1 내지 2를 의미한다.



<285>

<286> "포스포아미데이트"는 하기의 기를 의미하며, 여기서 R^{11} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 또는 치환된

시클로알킬을 의미한다.



<287>

<288> "티올"은 -SH기를 의미한다.

<289> "티오알킬" 또는 "알킬티오에테르" 또는 "티오알콕시"는 -S-알킬기를 의미한다.

<290> "치환된 티오알킬" 또는 "치환된 알킬티오에테르" 또는 "치환된 티오알콕시"는 -S-치환된 알킬을 의미한다.

<291> "티오시클로알킬"은 -S-시클로알킬기를 의미하고 "치환된 티오시클로알킬"은 -S-치환된 시클로알킬기를 의미한다.

<292> "티오아릴"은 -S-아릴기를 의미하고 "치환된 티오아릴"은 -S-치환된 아릴기를 의미한다.

<293> "티오헥테로아릴"은 -S-헥테로아릴기를 의미하고 "치환된 티오헥테로아릴"은 -S-치환된 헥테로아릴기를 의미한다.

<294> "티오헤테로고리"는 -S-헤테로고리기를 의미하고 "치환된 티오헤테로고리"는 -S-치환된 헤테로고리기를 의미한다.

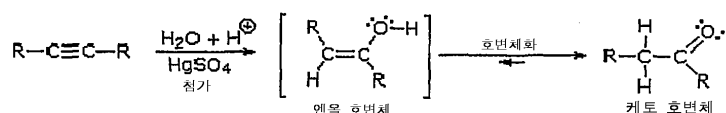
<295> 용어 "아미노산 측쇄"는 화학식 $R^{13}NHCH(R^3)COOH$ 의 α -아미노산의 R^3 치환체를 의미하며 여기서 R^3 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 및 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고 R^{13} 은 수소이거나 또는 R^3 와 이들에 결합된 질소 및 탄소 원자와 함께 헤테로고리 환을 각각 형성한다. 바람직하게는, α -아미노산 측쇄는 20개의 자연적으로 발생하는 L-아미노산의 하나인 측쇄이다.

<296> 용어 "약학적으로 허용가능한 프로드러그"는 하나 이상의 기능기에 변형이 인식된 기술을 의미하며 기능기는 본 발명의 화합물 또는 이들의 활성 대사산물을 제공하기 위해 생체내에서 대사된다. "프로드러그 기"는 활성 약물 내 기능기를 마스킹하기 위해 사용될 때, 약물이 프로드러그로 변환하는 보호기의 형태를 의미한다. 프로드러그 기는 결합을 통하여 약물의 기능기에 전형적으로 부착되어있으며 구체적인 사용조건 하에서 분리할 수 있다. 이러한 기능기는 히드록실에 대해 아실 기 및/또는 아미노 치환, 노노-, 디- 및 트리-포스페이트의 에스테르 포함하여 당업계에서 공지되어 있으며, 여기서 하나 이상의 현수된 히드록실 기는 알콕시, 치환된 알콕시, 아릴옥시 또는 치환된 아릴옥시기 등으로 변화되었다.

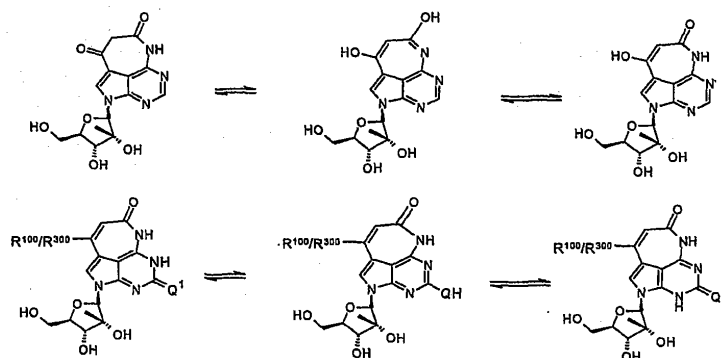
<297> 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 의미하며, 염은 당업계에서 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도되며, 단지 예로써, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬-암모늄 등을 포함하고; 분자는 염기성 기능기, 염산염, 브롬산염, 타르타르산염, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등과 같은 유기 또는 무기산 염을 함유할 때이다.

<298> 용어 "약학적으로 허용가능한 부분적 염"은 실제 염을 형성하는 기의 최대량 보다 적지만 염을 형성하는 하나 이상의 기를 가질 수 있는 치환체를 갖는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 디포스포기는 복수의 염을 형성할 수 있으며, 만약 단지 부분적으로 이온화된다면, 결과 기는 때때로 본원에서 부분적인 염으로서 언급된다.

<299> 용어 "호변체"는 본원에서 신속하게 상호전환하는 구조적 이성질체를 언급하는데 사용되며, 보통 불안정한 수소 원자에 대해 다른 결합 위치 및 다르게 위치한 이중 결합에 의해 구별된다.

 $\langle 300 \rangle$

<301> 호변체 사이의 평형 상태는 정상 조건 하에서 빠르게 종종 이성질체 중 한 개에 강한 우세가 있다(예를 들어, 아세톤은 99.999% 케토 호변체이다). 이러한 한쪽으로 치우친 평형상태에서 조차도, 부수적인 호변체의 존재에 대한 증거는 화합물의 화학적 작용으로부터 나온다. 호변체 평형은 대부분의 화학적 샘플 내에 일반적으로 존재하는 미량의 산 또는 염기에 의해 촉매된다. 본 발명의 일부 호변체의 예는 하기에 나타난다:



<302>

<303>

상기 정의된 모든 치환기에서, 그것들 자신에 추가적인 치환체를 갖는 치환체를 정의함으로써 도달되는 폴리머는(예를 들어, 치환체로서 치환된 아릴 기를 갖는 치환된 아릴은 그것 자신이 치환된 아릴기로 치환되며, 치환된 아릴기 등에 의해 추가적으로 치환된다) 본원에 포함을 위해 의도되지 않은 것으로 이해된다. 이러한 경우에, 이러한 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 두 개의 다른 치환된 아릴기를 갖는 치환된 아릴기의 연속적 치환은 -치환된 아릴-(치환된 아릴)-치환된 아릴로 제한된다.

<304>

유사하게, 상기 정의는 허용할 수 없는 치환 형태(예를 들어, 에테닐릭 또는 아세틸레닉 불포화에서 5 플루오로 기 또는 히드록실 기로 치환되는 메틸)를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용할 수 없는 치환 형태는 당업자에게 공지되어 있다.

<305>

일반적 합성 방법

<306>

본 발명의 화합물은 하기의 일반적 방법 및 과정을 사용하여 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적 또는 바람직한 처리 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 다른 방법이 언급되지 않는다면, 다른 처리 조건이 또한 사용될 수 있음이 인정된다. 최적의 반응 조건은 특정 반응물 또는 사용된 용매에 의해 다양할 수도 있지만, 이러한 조건은 통상적인 최적화 과정에 의해 당업자들에게 의해서 결정될 수 있다.

<307>

추가적으로, 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 기능기를 원치 않는 반응을 겪는 것으로부터 보호하기 위하여 통상적인 보호기가 필요할 수도 있다. 보호 및 비보호 특정 기능기에 대한 적당한 조건 뿐 아니라 다양한 기능기를 위한 적당한 보호기는 당업계에서 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호기가 [T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999], 및 거기에 인용된 참고문헌에 기술되어 있다.

<308>

추가적으로, 본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유한다면, 이러한 화합물은 순수한 이성질체, 즉, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서, 또는 입체이성질체가 풍부한 혼합물로서 제조되거나 분리될 수 있다. 모든 이러한 입체이성질체(및 풍부한 혼합물)는 달리 표시되지 않는다면, 본 발명의 범위에 포함된다. 모든 이러한 입체이성질체(및 풍부한 혼합물)는 예를 들어, 당업계에서 공지된 선택적으로 활성인 출발 물질 또는 입체 선택성 시약을 사용하여 제조될 수도 있다. 또 다르게는, 이러한 화합물의 라세미 혼합물은 예를 들어, 키랄 컬럼 크로마토그래피, 키랄 분할제 등을 사용하여 분리될 수 있다.

<309>

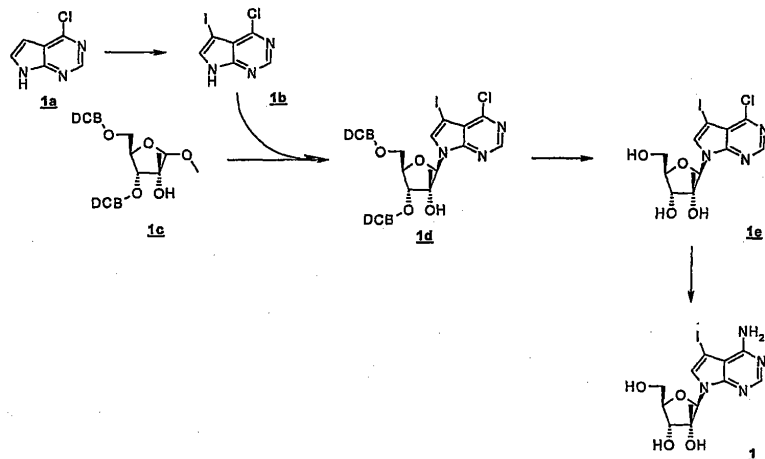
하기의 반응에 대한 출발 물질은 일반적으로 공지된 화합물이거나 공지된 과정 또는 그것의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 많은 출발 물질은 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem(Torrance, California, USA), Emka-Chemce or Sigma(St. Louis, Missouri, USA)과 같은 상업적 제조업자로부터 이용가능하다. 나머지는 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15(John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental(Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons, 4th Edition), and Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)과 같은 표준 참고 문헌에 기재된 과정, 또는 이것의 명백한 변형에 의해 제조될 수도 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 일반적으로 유기 화학 분야 및 특히 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체 합성에서 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수도 있다. 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체의 제조의 일반적 재검토는 1) Michelson A.M. "The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides " Academic Press, New York, 1963; 2) Goodman L. "Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry " Academic

Press, New York, 1974, vol. 1, Ch. 2; and 3) "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry " Eds. Zorbach W. & Tipson R., Wiley, New York, 1973 , vol. 1 & 2를 포함한다.

<310>

한 구체예에서, 본 발명의 특정 화합물의 합성은 7-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-아미노-5-요오도피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 1,을 통해 진행되며, 이것의 합성은 하기의 반응식 1(여기서 DCB는 디클로로벤질이다)에서 기술되며, 또한 2004년 6월 4일 출원된 미국 특허 출원 일련번호 10/861,090에 기술되어 있고 그것 전체가 본원에 참고로 포함되어 있다.

반응식 1



<311>

<312>

여기서 DCB는 디클로로벤질이다.

<313>

구체적으로, 반응식 1에서, 공지된 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (실시예 62, 단계 D, Carroll, et al.¹⁸), 화합물 1a는 N-요오도숙신이미드로 요오드화에 의해 대응하는 4-클로로-5-요오도-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 1b로 변환된다. 구체적으로, 반응은 약간 화학량론적 과량(약 1.05 내지 1.10 당량)의 N-요오도숙신이미드를 4-클로로-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 1a로 조합함으로써 전형적으로 수행된다. 반응은 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적당한 용매 내 빛의 부존재의 환경 조건 하에 바람직하게 수행된다. 반응은 실질적으로 완료될 때까지 계속되며 약 2 내지 24시간 안에 일어나고 4-클로로-5-요오도-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 1b를 생산한다. 반응 완료 후, 화합물 1b는 중화, 증발, 추출, 침전, 크로마토그래피, 여과 등을 포함하는 통상적인 방법에 의해 회수되고, 또는 또 다르게는, 정제 및/또는 분리 없이 다음 단계에서 사용된다.

<314>

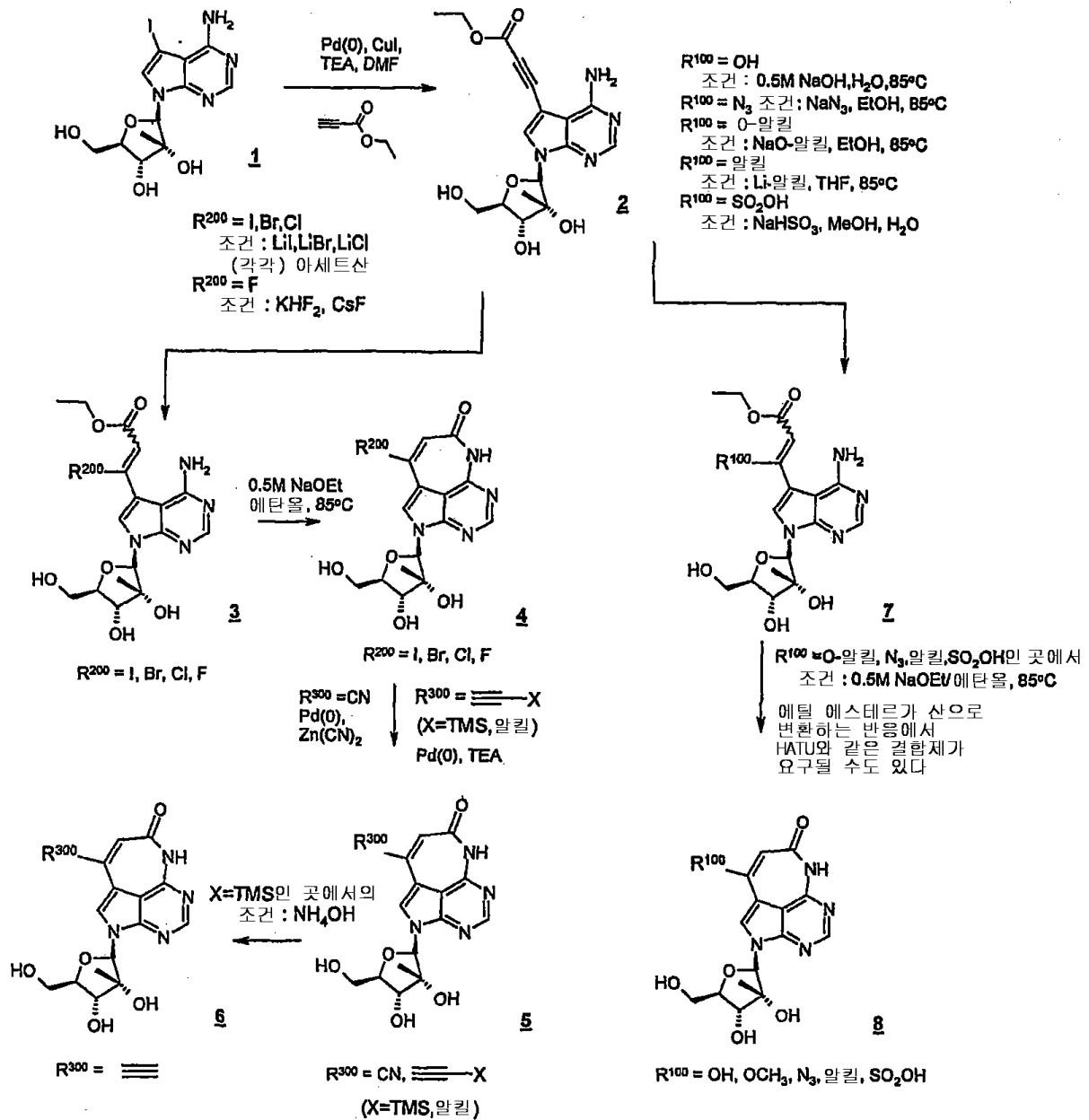
4-클로로-5-요오도-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 1b는 보호된 2-메틸 치환된 당과 결합되며 이것의 합성은, 예를 들어, Carroll, et al.,^{17,18}에 의함, 에 기술되어 있고, 당업계에서 공지된 조건을 사용하여 3,5-디-O-보호된 7-테아자퓨린 화합물을 공급한다. 예를 들어, 공지된 1-O-메틸-3,5-디-(O-2,4-디클로로벤질)-2-C-메틸-D-리보푸라노시드, 화합물 1c는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등과 같은 건조 비활성 용매 내에 용해되고, 그 후 용액은 약 0℃까지 냉각된다. 그 후에, 아세트 산 내에서 과량의 HBr 또는 다른 적합한 시약이 적가된다. 이 반응은 약 1 내지 약 4시간 동안 약 0 내지 약 25℃ 온도에서, 또는 TLC와 같은 통상적인 기술에 의해 결정되는 바와 같이 실질적으로 완료될 때까지 전형적으로 수행된다. 결과의 브롬화된 당 혼합물(보여지지 않음)은 분리되고 크로마토그래피, 침전, 결정화, 여과 등과 같은 표준 기술을 사용하여 정제된다. 또 다르게는, 이 중간체는 분리될 수도 있고 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용될 수도 있다. 결과의 브롬화된 당 혼합물은 바람직하게는 건조 톨루엔으로 공증착되고, 건조 아세토니트릴과 같은 적합한 비활성 용매 내에 용해되고 4-클로로-5-요오도-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘(보여지지 않음)의 나트륨 염과 함께 실온에서 밤새 교반된다. 결과 혼합물 1d, 7-(2'-메틸-3',5'-디-(O-2,4-디클로로벤질)-β-D-리보푸라노실)-4-클로로-5-요오도피롤로[2,3-d]피리미딘은 분리되고 크로마토그래피, 침전, 결정화, 여과 등과 같은 표준 기술을 사용하여 정제된다. 또 다르게는, 이 중간체는 분리될 수도 있고 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용될 수도 있다.

<315>

4-클로로-5-요오도-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 나트륨 염은 아세토니트릴 등과 같은 건성 비활성 용매 내에 오일 내 분산된 NaH와 함께 화합물 1b를 현탁함으로써 비활성 분위기에서 제조된다. 반응은 약 2 내지 24시간 동안 약 0내지 약 40℃의 온도에서 수행된다.

- <316> 화합물 1d의 3,5-위치에서 2,4-디클로로벤질 보호기는 디클로로메탄, 클로로포름 등과 같은 적당한 용매 내에서 과량의 보론 트리클로라이드와 접촉하는 것과 같은 통상적인 조건하에서 제거되고, 7-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-클로로-5-요오도피콜로[2,3-d]피리미딘, 화합물 1e를 제공한다. 구체적으로, 반응은 반응이 실질적으로 완료될 때까지 약 0 내지 약 -80℃의 온도에서 바람직하게 수행되며 약 0.2 내지 2시간에 일어나고 화합물 1e를 생산한다. 반응 완료 후에, 화합물 1e는 중화, 증발, 추출, 침전, 크로마토그래피, 여과 등과 같은 통상적인 방법에 의해 회수되며, 또는, 다르게는, 정제 및/또는 분리 없이 다음 단계에서 사용된다.
- <317> 7-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-아미노-5-요오도피콜로[2,3-d]피리미딘, 화합물 1로의 화합물 1e의 변환은, 예를 들어, 화합물 1e를 과량의 액체 암모니아와 접촉함으로써 이루어진다. 한 가지 구체예에서, 반응은 약 85℃에서 높은 압력에서 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행되며 약 12 내지 약 48시간에 전형적으로 일어난다. 화합물 1은 그 후 분리되고 크로마토그래피, 침전, 결정화, 여과, 등과 같은 표준 기술을 사용하여 정제된다.
- <318> 화합물 1은 그 후 본 발명의 화합물의 합성에서 열쇠 중간체로서 사용될 수 있다. 반응식 2에서 설명되는 한 가지 구체예에서 Z^1 및 Z^2 는 CH이고 Z^3 는 C=O이고, 화합물 1의 요오도기는 화합물 2의 2-(에틸 카르복실레이트)아세틸레닐 기로 변환된다. 단지 설명의 목적을 위해, 반응식 2에서, W, W^1 및 X는 히드록실이고, Y는 산소이고, p는 0이고, N과 Z^4 사이의 결합은 이중결합이며 R^3 은 수소이다. 반응식 2에서 설명된 일부 반응은 하기의 실시예에서 추가적으로 설명된다.

반응식 2



<319>

<320>

반응식 2에서, 상기 기술된 화합물 1은 설명된 과정을 사용하여, 우선 7-(2'-C-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-아미노-5-[(에틸2-카르복실)에텐-1-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 2로 변환된다. 한가지 구체예에서, 화합물 2는 설명된 과정을 사용하여 7-(2'-C-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-아미노-5-[(에틸2-카르복실-1-할로)에텐-1-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 3으로 변환된다. 이번에는, 화합물 3은 그 후 통상적인 기본 조건하에서 고리화되어 9-할로-2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-2,6-디히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온, 화학식 I의 화합물, 화합물 4를 제공한다.

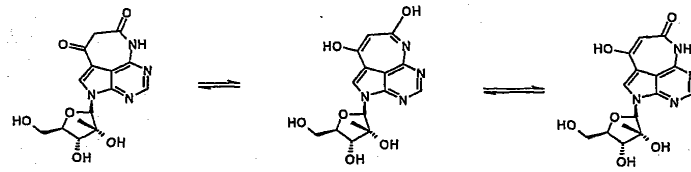
<321>

화합물 4의 할로기는 반응식 2에서 설명된 바와 같이 유도될 수 있고 추가적으로 화학식 I의 화합물인 화합물 5 및 6을 제공한다. 또 다르게는, 통상적인 조건하에서 탈할로겐화는 R¹⁰⁰=수소(보여지지 않음)를 제공한다. 이 화합물은 또한 7-(2'-C-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-아미노-5-[(에틸2-카르복실)에텐-1-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘, 화합물 2의 통상적인 수소화에 의해 제조될 수 있고 7-(2'-C-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-아미노-5-[(에틸2-카르복실)에텐-1-일]-피롤로[2,3-d]피리미딘을 제공한 후에 상기 기술된 바와 같은 고리화가 일어난다.

<322>

다른 구체예에서, 화합물 2는 설명된 과정을 사용하여 7-(2'-C-메틸-β-D-리보푸라노실)-4-아미노-5-[(에틸2-카

르복실-1- R^{100} -치환된)에텐-1-일]-피콜로[2,3-d]피리미딘, 화합물 7로 유도된다. 이번에는, 화합물 7은 기술된 방법으로 고리화하여 화합물 8을 제공한다. 화합물 8에서 R^{100} 이 히드록실일 때, 이 화합물은 하기 구조식을 따르는 그것의 호변체 형태의 한 가지 실정을 갖는다:

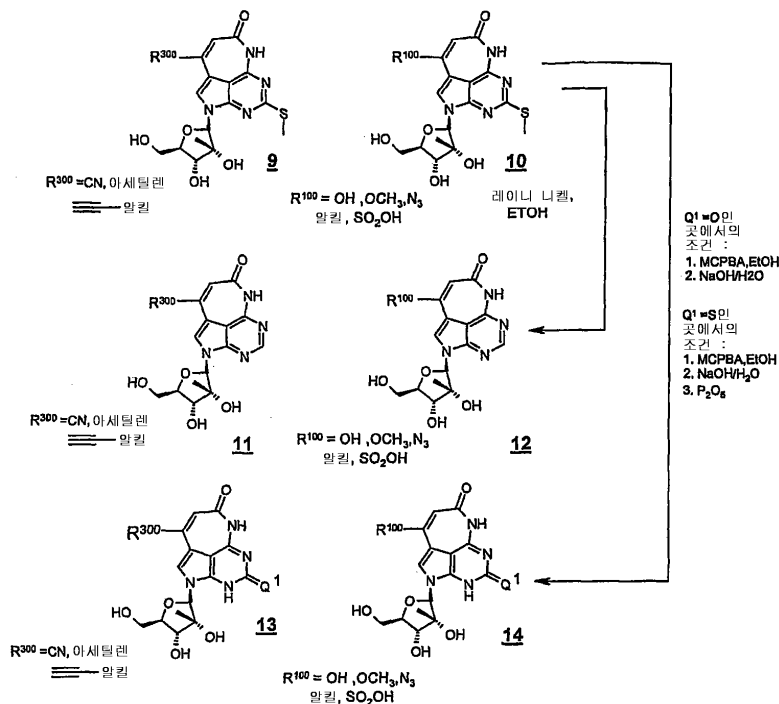


이들 모두는 본 발명에 포함된다.

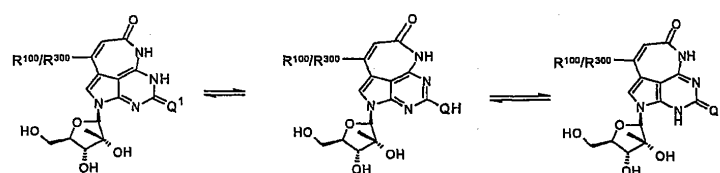
상기 화합물에 추가적으로, 수소 이외의 R^1 을 갖는 출발물질은 당업계에서 공지되어 있고, 예를 들어, Carroll, et al.^{17,18}에 의해 개시된다.

화학식 I의 추가적인 화합물은 하기의 반응식 3에서 보여지는 바와 같이 제조될 수 있고, 여기서, 단지 설명의 목적을 위해, W, W^1 및 X는 히드록실이고, Y는 산소이고, p는 0이며, N과 Z^4 사이의 결합은 이중결합이고 R^1 은 처음에 메틸티올(-SCH₃)이다. 화합물 9 및 10은 상기 반응식 1 및 2에서 기술된 방법으로 제조되고, 여기서 4-클로로-2-메틸티오-1H-피콜로[2,3-d]피리미딘은 화합물 1a 대신 사용된다.

반응식 3



구체적으로, 반응식 3에서, 2-메틸티오 유도체, 화합물 9 및 10의 변환은 기술된 바와 같이, 대응하는 2-수소 유도체, 화합물 11 및 12로 진행한다. 또 다르게는, 2-메틸티오 유도체, 화합물 9 및 10은 대응하는 화합물 13 및 14로 변환될 수 있다. 화합물 13 및 14는 하기 구조식에 따르는 그것의 호변체 형태를 갖는다:

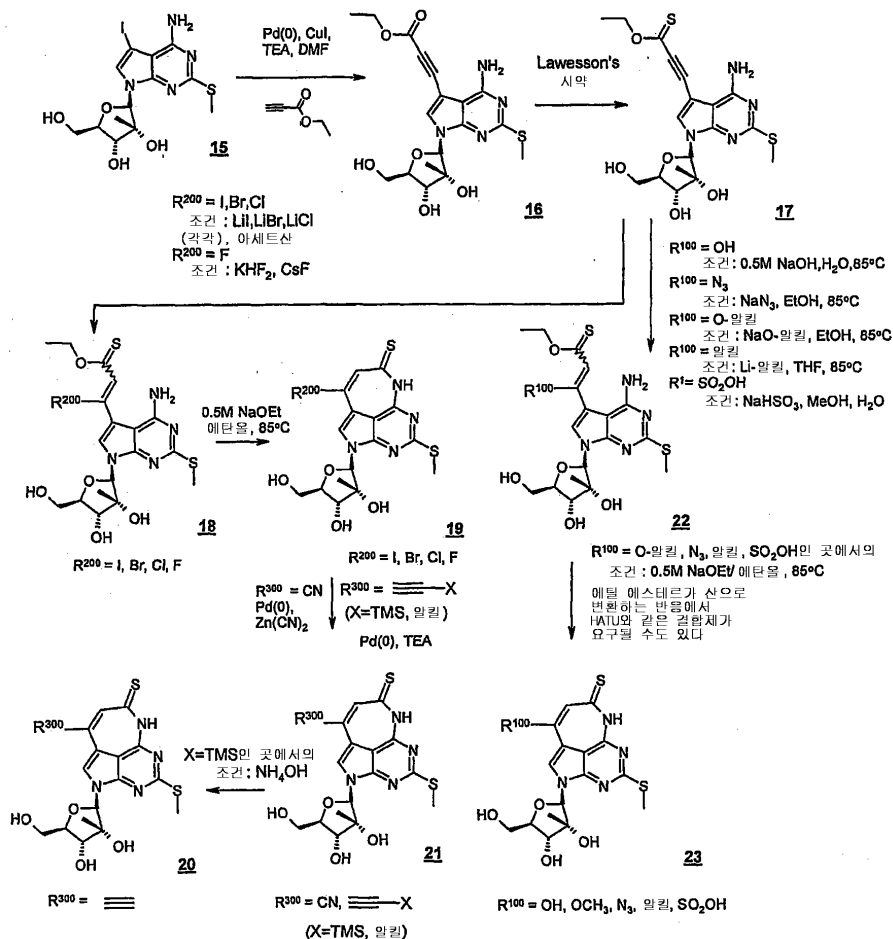


이들 모두는 본 발명에 포함된다.

<331>

반응식 4는 락탐 환에서 티오펜을 형성하기 위한 합성 방법을 설명한다. 이에 앞서, 단지 설명의 목적을 위해, W, W¹ 및 X는 히드록실이고, Y는 산소이고, p는 0이고, N과 Z⁴ 사이의 결합은 이중결합이고 R¹은 메틸티올(-SCH₃)이다.

반응식 4



<332>

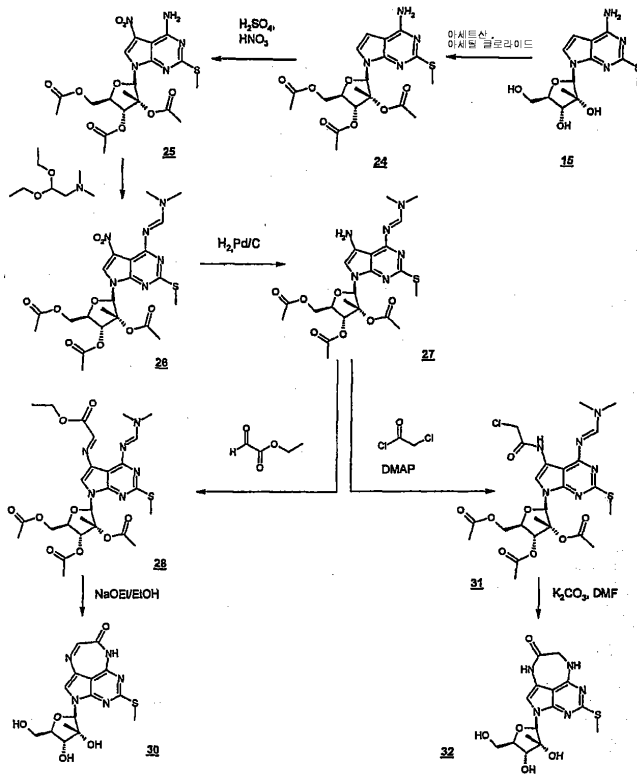
<333>

구체적으로, 반응식 4에서, 화합물 15는 출발물질이 4-클로로-2-메틸티오-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘인 것을 제외하고는 반응식 1에 유사한 방법으로 제조된다. 상기 기술한 바와 같이 화합물 15는 화합물 16으로 변환되고 그 후 통상적인 방법, 예를 들어 상기 기술된 바와 같은 Lawesson's 시약을 사용하여 카복실 에스테르의 카르보닐기는 대응하는 티오펜으로 변환되어 화합물 17을 제공한다. 이 화합물은 설명된 바와 같은 화합물 18, 19, 20, 21, 22 및 23으로 변환된다.

<334>

하기의 반응식 5는 디아제핀 화합물의 합성을 설명한다.

반응식 5



<335>

<336>

구체적으로, 반응식 5, 상기 설명된 화합물 15는 통상적인 조건하에서 대응하는 2,3,5-트리-O-보호된 당, 화합물 24로 변환된다. 이번에는, 화합물 24는 질산 및 황산의 조합과 접촉함으로써 5-니트로 유도체, 화합물 25로 변환된다. 화합물 26의 이민에 화합물 25의 변환은 마스킹된 알데히드를 갖는 반응에 의해 진행된다. 대응하는 아민에 화합물 26의 니트로기의 수소화는 통상적인 수소화 조건을 통하여 진행된다.

<337>

한 가지 구체예에서, 화합물 27은 상기 기술된 방법으로 클로로아세틸 클로라이드와 반응하여 화합물 31을 제공한다. 이후에 고리화는 화합물 32를 제공한다.

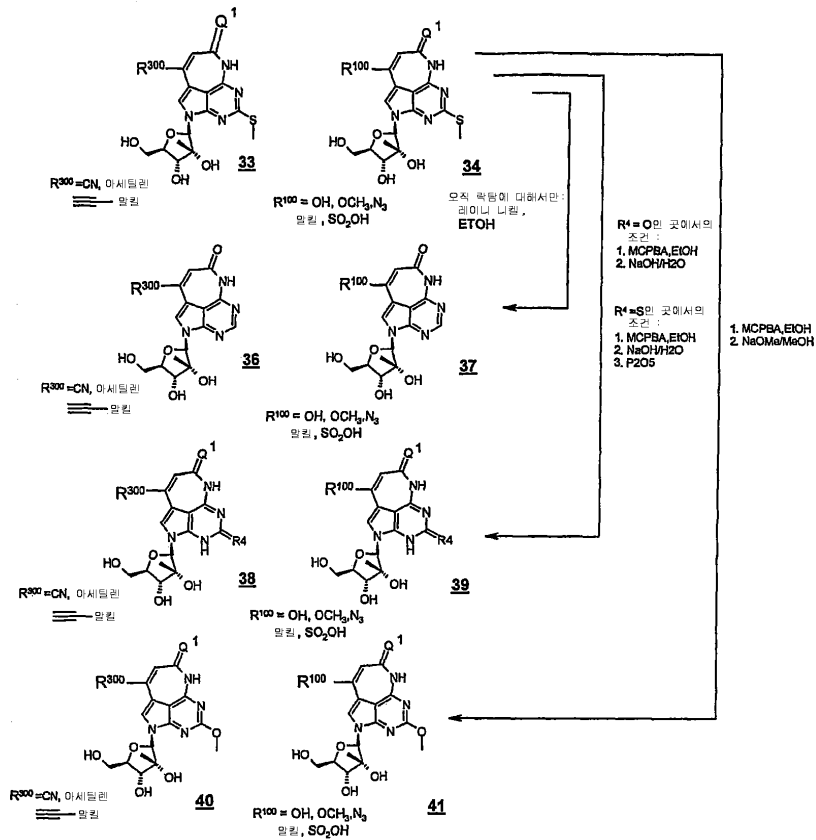
<338>

다른 구체예에서, 화합물 27은 반응식 5에서 보여지는 바와 같은 화합물 28로 변환된다. 이후의 고리화는 화합물 30을 제공한다.

<339>

하기의 반응식 6은 반응식 4에서 제조된 화합물의 추가적인 변형을 설명한다.

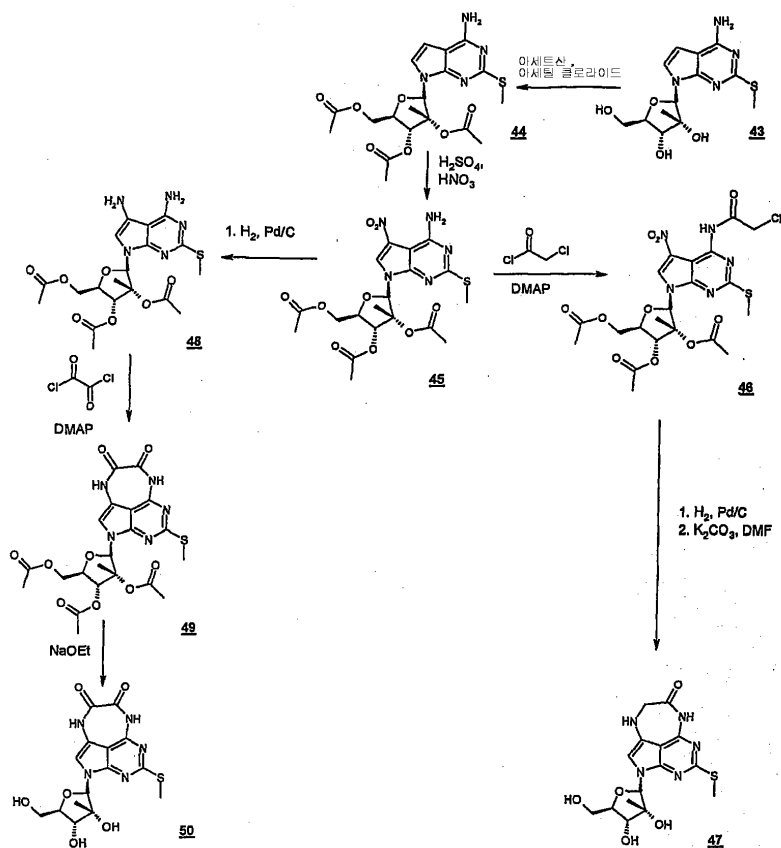
반응식 6



반응식 6은 상기 반응식 3에서 기술된 합성 방법의 과정을 따르고 화합물 36, 37, 38 및 39를 제공한다. 화합물 33 및 34의 티오에테르의 대응하는 화합물 40 및 41의 에테르로의 변환은 상기 기술된 바와 같이 진행한다.

하기의 반응식 7은 한 개 또는 두 개의 아마이드 결합을 함유하는 7원 환 화합물의 합성을 설명한다.

반응식 7



<343>

<344>

반응식 7에서, 화합물 43은 통상적인 조건하에서 2,3,5-트리-O-보호된 당, 화합물 44로 변환된다. 이번에는, 화합물 44는 질산 및 황산의 조합과 접촉함으로써 5-니트로 유도체, 화합물 45로 변환된다. 한 가지 구체예에서, 화합물 45는 DMAP의 존재에서 클로로아세트 클로라이드와 접촉하여 화합물 46을 형성한다. 화합물 46의 니트로기의 수소화는 통상적인 수소화 조건을 통하여 대응하는 아민으로 진행된다. 염기의 존재에서 화합물 46의 클로로 기능기의 친핵체 이동에 의한 중간체 5-아미노기(보여지지 않음)의 고리화는 또한 히드록실 보호기를 제거하여 화합물 47을 제공한다.

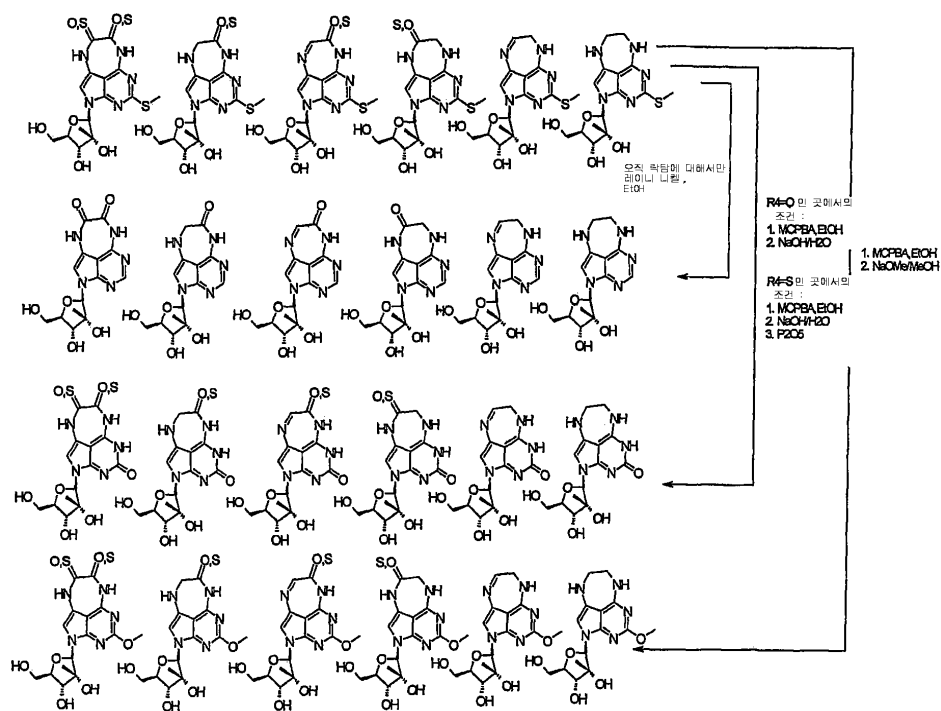
<345>

다른 구체예에서, 대응하는 아민으로 화합물 46의 니트로기의 수소화는 통상적인 수소화 조건을 통하여 진행하며 디아민 48을 제공한다. 화합물 48은 그 후 과량의 염화 옥살릴을 갖는 통상적인 조건하에서 반응하여 화합물 49를 제공한 후 보호기의 통상적인 제거를 하여 화합물 50을 제공한다.

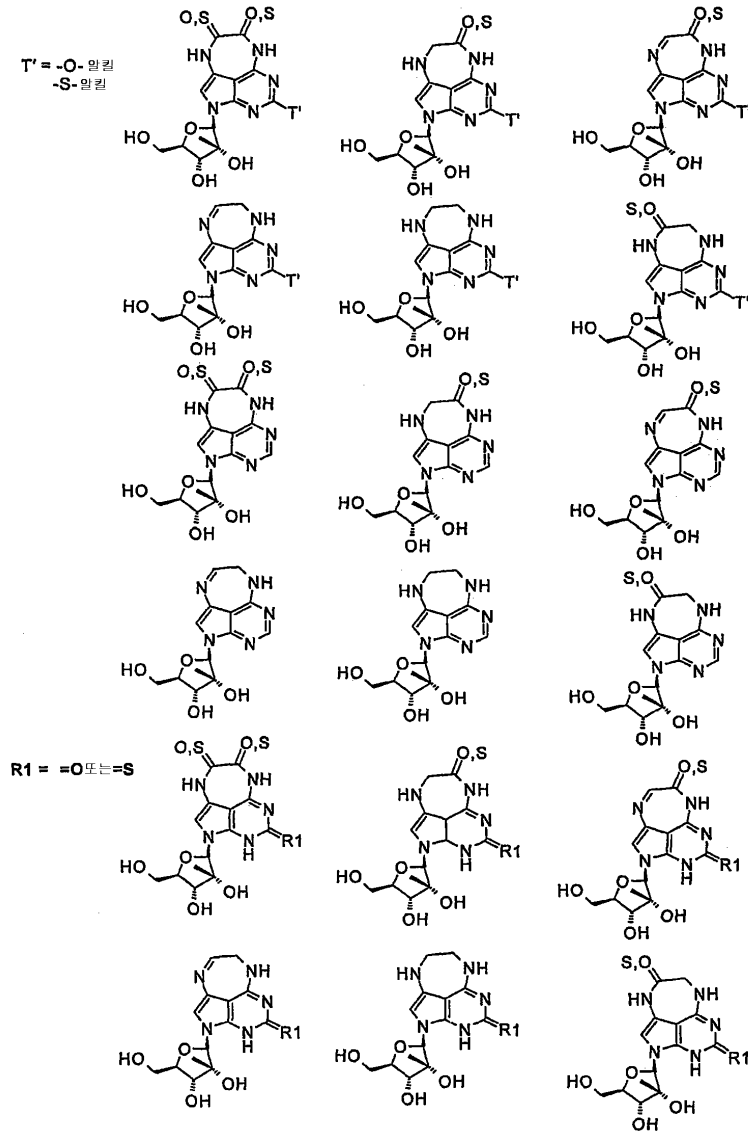
<346>

반응식 8은 상기 기술된 일부 화합물의 2-메틸티오기의 변형을 설명하고 상기 반응식 3 및 6의 과정을 따른다.

반응식 8



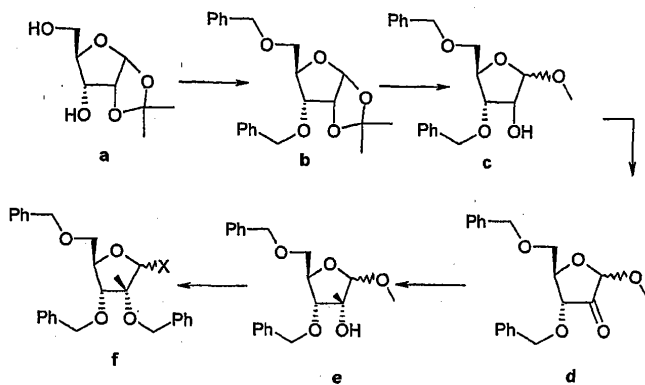
<348> 화합물의 예들은 상기 설명된 과정에 의해 만들어질 수 있으며 하기를 포함한다:



<349>

<350> 하기의 반응식은 상기 설명된 방법에서 사용되는 당을 제조하기 위한 방법을 설명한다.

반응식 9



<351>

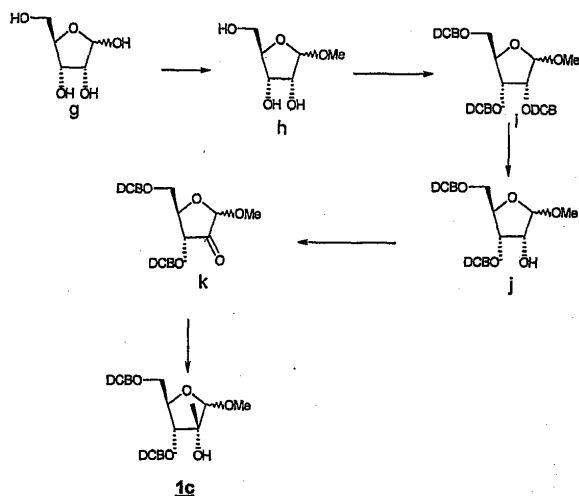
<352> Ph는 페닐이고 X는 할로와 같은 적당한 이동기인 상기 반응식 9에서 당의 형성은 Mandal, S.B., et al, Synth. Commun., 1993, 9, page 1239에 의해 기술된 바와 같이 수행되며, 상업적인 D-리보오스로부터 출발한다. 당 b를 형성하기 위한 히드록실 기의 보호는 Witty, D.R., et al, Tet. Lett., 1990, 31, page 4787에 기술되어 있다.

당 c 및 d는 Ning, J. et al, Carbohydr. Res., 2001, 330, page 165의 방법 및 본원에 기술된 방법들을 사용하여 제조된다. 당 e는 CH_3MgBr 또는 본원에 기술된 바와 같은 다른 적합한 유기금속을 갖는 Grignard 반응의 변형을 사용하여 제조된다(티타늄은 없음/세륨은 필요). 결국 이후의 결합 반응에 사용되는 할로겐화된 당(X=할로)은 상기 당 b를 만들기 위해 사용한 바와 같은 동일한 보호 방법을 사용하여 제조된다. 할로겐화는 Seela에서 기술된다.¹³

<353> 이후에, 어떤 기술된 뉴클레오시드는 Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis, Jon Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 의해 알려진 바와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 탈보호될 수 있다.

<354> 헤테로고리 염기에 결합을 위해 유용한 보호되는 당을 만들기 위한 또 다른 접근은 하기의 반응식 10에 상세하게 있다.

반응식 10



<355>

<356> 반응식 10에서, 화합물 g의 히드록실기의 메틸화는 통상적인 방법을 통해 진행하여 화합물 h를 제공한다. 화합물 h의 2, 3 및 5 히드록실기는 2,4-디클로로벤질기로 각각 보호되고 화합물 i를 제공한다. 화합물 i상의 2-(2',4'-디클로로벤질) 기의 선택적인 비보호는 감소된 온도, 예를 들어, ~0 내지 5°C에서, 반응이 완료될 때까지, 예를 들어, 24-72시간에, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등과 같은 적당한 용매 내 염화 제 1 주석과 접촉을 통해 진행하고 화합물 j를 제공한다. 화합물 j의 2-히드록실기의 산화는 본원에서 기술한 바와 같이 진행하여 화합물 k를 제공한다. 메틸화는 또한 본원에 기술한 바와 같이 진행하여 화합물 1c를 제공한다.

<357> 또 다른 접근에서, 2'-OH 및 2'-H로 적당하게 치환된 뉴클레오시드는 출발 물질로서 사용될 수 있다. 이 뉴클레오시드는 구입될 수 있거나 표준 결합 기술을 포함한 어떤 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 뉴클레오시드는 Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 의해 알려진 바와 같은, 당업자에게 공지된 방법에 의해, 적당한 보호기, 바람직하게는 아실, 치환된 알킬 또는 실릴기로 선택적으로 보호될 수 있다.

<358> 다른 적당하게 보호된 뉴클레오시드의 당의 2' 위치에서 히드록실기는 적당한 온도에서 용화성의 용매 내 적당한 산화제와 함께 산화될 수 있고 2'-변형된 (옥소)당을 얻는다. 가능한 산화제는, 예를 들어, Dess-Martin periodine 시약, DMSO 내 Ac_2O^+ DCC, Swern 산화(DMSO, 옥실 클로라이드, 트리메틸아민), Jones 시약(크롬산 및 황산의 혼합물), Collins's 시약(디피리딘 Cr(VI) 옥시드, Corey's 시약(피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 과망간산칼륨, MnO_2 루테튬 테트록시드, 폴리머 상에 지지된 크롬산 또는 과망간산염과 같은 상 이동 촉매, Cl_2 -피리딘, H_2O_2 -암모늄 몰리브데이트, NaBrO_2 -CAN, HOAc 내 NaOCl , 크롬구리, 산 화구리, 레이니니켈, 팔라듐 아세테이트, Meerwin-Pondorf-Verley 시약(다른 케톤을 갖는 암모늄 t-부톡시드) 및 N-브로모숙신이미드이다.

<359> 적당한 온도에서, 적당한 비-프로틱 용매를 갖는 케톤과 함께 TBAF 내 Grignard 시약, 유기리튬, 리튬 디알킬구리 또는 CH_3SiMe_3 와 같은, 유기금속 탄소 친핵체의 결합은 알킬 치환된 뉴클레오시드를 얻는다. 적당한 이성질체

의 분리는 필요하다면 수행된다.

- <360> 그 이후에, 뉴클레오시드는 Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 의해 알려진, 당업자에게 공지된 방법에 의해 탈보호 될 수 있다.
- <361> 본 발명은 또한 X가 할로, 바람직하게는 플루오로인 화합물 I, 및 Ia 내지 Ic와 연관되어 있다. 이들 화합물의 제조는 원하는 2'-플루오로-2'-메틸리보푸라노실 유도체를 형성함으로써 이루어질 수 있고 그 후에 원하는 염기에 결합된다. 2'-플루오로-2'-메틸리보푸라노실 유도체를 제조하기 위한 상세는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2005 003147에서 적어도 73, 및 76 내지 79 페이지에 주어진다.
- <362> 본 발명의 한 가지 구체예에서, D-거울상이성질체가 사용된다. 그러나, L-거울상이성질체는 또한 본원에서 유용하게 생각된다. 본 발명의 화합물에 대응하는 L-거울상이성질체는 앞의 일반적인 방법과 동일하게 제조될 수 있고, 출발물질로서 대응하는 L-당 또는 뉴클레오시드로 시작한다. 특히 구체예에서, 2'-C-분지형 리보뉴클레오시드가 바람직하다.
- <363> W, W¹ 또는 W²는 수소 이외인 화합물의 제조는, 출발 물질로서 상기 제조된 화합물을 사용하여, 프로드러그 제조의 하기의 재검토에서 기술되는 방법을 사용하여 수행될 수 있다:
- <364> 1) Cooperwood, L S. et al, "Nucleoside and Nucleotide prodrugs, " in Ed(s) Chu, C. K. Recent Advances in Nucleosides (2002), 92-147.
- <365> 2) Zemlicka, J. et al, Biochimica et Biophysica Acta (2002), 158(2-3), 276-286.
- <366> 3) Wagner, C. et al, Medicinal Research Reviews (2002), 20(6), 417-451.
- <367> 4) Meier, C. et al, Synlett (1998), (3), 233-242.
- <368> 예를 들어, 5'-히드록실기의 변환은 D.W. Hutchinson, (Ed. Leroy B. Townsend) "The Synthesis, reaction and Properties of Nucleoside Mono-, Di-, and Triphosphates, and Nucleosides with Changes in the Phosphoryl Residue, "Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, (1991) 2에 기술된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- <369> **투여 및 약학적 조성물**
- <370> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 유사한 용도를 제공하는 약제에 대한 투여의 어떤 허용되는 방식에 의해 치료적으로 유효한 양으로 투여될 것이다. 본 발명의 화합물, 즉, 활성 성분의 실제의 양은 치료되어야 하는 질병의 증상 정도, 환자의 연령 및 상대적 건강, 사용된 화합물의 효능, 투여의 경로 및 형태, 및 기타 요인과 같은 수많은 요인들에 의존할 것이다. 약물은 1일에 한 번 이상, 바람직하게는 1일에 한 번 또는 두 번 투여될 수 있다.
- <371> 본 발명의 치료적으로 유효한 양의 화합물은 1일에 수용자의 킬로그램 체중 당 대략 0.01 내지 50mg; 바람직하게는 약 0.01 내지 25mg/kg/일, 더 바람직하게는 약 0.01 내지 10mg/kg/일, 훨씬 더 바람직하게는 0.01 내지 5mg/kg/일의 범위일 수도 있다. 따라서 70kg의 환자에게 투여하기 위하여, 투약 범위는 가장 바람직하게는 1일에 약 0.7 내지 350mg일 것이다.
- <372> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기 경로의 어떤 하나에 의해 약학적 조성물로서 투여될 것이다: 경구, 전신 (예를 들어, 경피, 비강내 또는 좌약에 의함), 또는 비경구(예를 들어, 근육내, 정맥내 또는 피하) 투여. 바람직한 투여 방법은 통상적인 1일 투약법을 사용하는 경구이고, 이것은 고통의 정도에 따라 조절될 수 있다. 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 반고체, 분말, 서방성 제형, 용액, 현탁액, 엘릭서제, 에어로졸, 또는 다른 적합한 조성물의 형태를 취한다. 본 발명의 화합물을 투여하기 위한 다른 바람직한 방법은 흡입이다.
- <373> 제형의 선택은 약물 투여의 방식 및 약물 기질의 생체이용성과 같은 다양한 요인에 의존한다. 흡입을 통해 전달하기 위한 화합물은 액체 용액, 현탁액, 에어로졸 추진제 또는 건조 분말로서 제형화 될 수 있고, 투여를 위한 적당한 디스펜스에 장약될 수 있다. 약학적 흡입 장치의 몇 가지 형태가 있다-네블라이저 흡입기, 정량 흡입기(DMI) 및 건조 분말 흡입기(DPI). 네블라이저 장치는 치료제가 환자의 호흡관으로 운반되는 미스트로서 분무되도록 야기하는 빠른 속도 공기의 흐름을 만든다. MDI는 전형적으로 압축 기체와 함께 포장된 제형이다. 작동시에, 장치는 압축 기체에 의해 치료제의 측정된 양을 배출하고, 이와 같이 설정량의 약제를 투여하는 신뢰할 만한 방법을 제공한다. DPI는 장치로 호흡하는 동안 환자의 흡입 공기-흐름에 분산될 수 있는 자유 유동하는 분말의 형태로 치료제를 분배한다. 자유 유동 분말을 얻기 위하여, 치료제는 락토오스와 같은 부형제와 함께 제형화

된다. 측정된 양의 치료제를 캡슐 형태로 저장하고 각각의 작동과 함께 분배된다.

- <374> 최근에, 약학적 제형은 표면적을 증가시킴으로써, 즉 입자 크기를 감소시킴으로써 생체 이용성을 증가시킬 수 있다는 원리에 기초하여, 특히 낮은 생체 이용성을 나타내는 약물에 대하여 특히 개발되어 왔다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,107,288은 활성 물질이 거대 분자의 가교 매트릭스 상에 지지된, 크기가 10 내지 1,000nm 범위인 입자를 가지는 약학 제형이 기술되어 있다. 미국 특허 번호 5,145,684는 표면 개질제의 존재 하에, 약물 성분을 나노 입자(평균 입자 크기는 400nm)로 분쇄시킨 후, 액체 매질에 분산시켜, 현저하게 높은 생체 이용성을 나타내는 약학 제형을 제공하는, 약학 제형의 제조가 기술되어 있다.
- <375> 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 본 발명의 화합물을 포함할 수도 있다. 허용가능한 부형제는 비독성이고, 투여를 보조하고, 그리고 본 발명의 화합물의 치료적인 이점에 불리하게 영향을 미치지 않는다. 이러한 부형제는 일반적으로 당업자에게 이용가능한, 어떤 고체, 액체, 반고체일 수도 있으며, 에어로졸 조성물의 경우, 기체 부형제일 수 있다.
- <376> 고체 약학적 부형제는 전분, 셀룰로오스, 활석, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 염화나트륨, 건조 탈지 우유 등을 포함한다. 액체 및 반고체 부형제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 그리고 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 것들을 포함하는 다양한 오일, 예를 들어, 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등으로부터 선택될 수도 있다. 특히 주사 용액에 있어서, 바람직한 액체 담체로는 물, 염수, 수성 텍스트로오스 및 글리콜을 포함한다.
- <377> 압축 기체는 본 발명의 화합물을 에어로졸 형태로 분산시키는데 사용될 수도 있다. 본 목적에 적합한 비활성 기체는 질소, 이산화탄소 등이다. 다른 적합한 약학적 부형제 및 이들의 제형은 Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)에 기술되어 있다.
- <378> 제형에 화합물의 양은 당업자에 의해 사용되는 전 범위에서 다양할 수 있다. 전형적으로, 제형은, 중량(wt%) 기준으로, 전체 제형을 기준으로 약 0.01 내지 99.99wt%의 본 발명의 화합물을 함유할 것이고, 나머지는 하나 이상의 적합한 약학적 부형제 일 것이다. 바람직하게는, 화합물은 약 1 내지 80wt%의 수준으로 존재한다.
- <379> 추가적으로, 본 발명은 RNA 의존성 RNA 바이러스 및, 특히 HCV에 대항하는 다른 활성 약제의 치료적으로 유효한 양과 조합한 본 발명의 치료적으로 유효한 양을 포함하는 약학적 조성물과 관련되어 있다. HCV에 대한 활성 약제는 리바비린, 레보비린, 비라미딘, 티모신 알파-1, HCV NS3 세린 프로테아제의 억제제, 또는 이노신 모노포스페이트 탈수소효소의 억제제, 인터페론- α , 폐결화된 인터페론- α (페그인터페론- α), 인터페론- α 및 리바비린의 조합, 페그인터페론- α 및 리바비린의 조합, 인터페론- α 및 레보비린의 조합, 및 페그인터페론- α 및 레보비린의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 인터페론- α 는 재조합 인터페론- α 2a(Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ로부터 이용가능한 ROFERON 인터페론과 같음), 인터페론- α 2b(Schering Corp., Kenilworth, New Jersey, USA로부터 이용가능한 인트론-A와 같음), 콘센서스 인터페론, 및 정제된 인터페론- α 생성물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 리바비린 및 HCV에 대한 그것의 활성의 논의를 위해, J.O. Saunders and S.A. Raybuck, "Inosine Monophosphate Dehydrogenase: Consideration of Structure, Kinetics and Therapeutic Potential," Ann. Rep. Med. Chem., 35:201-210 (2000)을 참조.

실시예

- <380> 출원 전체를 통해서 뿐 아니라 하기의 실시예에서, 하기의 약어는 다음의 의미를 가진다. 만약 정의되지 않는다면, 그 용어는 그것의 일반적으로 받아들여지는 의미를 갖는다.
- <381> Ac_2O = 아세트 무수물
- <382> ACN = 아세토니트릴
- <383> atm = 대기압
- <384> bs = 편평한 단일선
- <385> CAN = 세릭 암모늄 니트레이트
- <386> cm = 센티미터
- <387> d = 이중선

<388>	dd = 이중 이중선
<389>	DCC = 디시클로헥실카르보디이미드
<390>	DCM = 디클로로메탄
<391>	DMEM = Delbecco'의 최소 eagle 배지
<392>	DMAP = 디메틸아미노피리딘
<393>	DMF = 디메틸포름아미드
<394>	DMSO = 디메틸설펍시드
<395>	DTT = 디티오프레이톨
<396>	EDTA = 에틸렌 디아민 테트라아세트산
<397>	g = 그램
<398>	HCV = C형 간염 바이러스
<399>	Hz = 헤르츠
<400>	IPTG = 이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라노시드
<401>	IU = 국제 단위
<402>	m = 다중선
<403>	MCPBA = 메타-클로로퍼벤조산
<404>	min = 분
<405>	M = 몰농도
<406>	mg = 밀리그램
<407>	mL = 밀리리터
<408>	mM = 밀리몰농도
<409>	mmol = 밀리몰
<410>	MS = 질량 스펙트럼
<411>	m/z = 질량 대 전하 비
<412>	ng = 나노그램
<413>	nm = 나노미터
<414>	nM = 나노몰농도
<415>	N = 노르말
<416>	NMR = 핵자기 공명
<417>	NTP = 뉴클레오시드 트리포스페이트
<418>	HATU = O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
<419>	RP-HPLC = 역상 고성능 액체 크로마토그래피
<420>	HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
<421>	LC/MS = 액체 크로마토그래피 질량 분석법
<422>	s = 단일선
<423>	t = 삼중선

<424> TEA = 트리에틸아민

<425> TFA = 트리플루오로아세트산

<426> THF = 테트라히드로푸란

<427> TLC = 얇은 막 크로마토그래피

<428> T_m = 용융 온도

<429> TMS = 트리메틸실릴

<430> UTP = 우리딘 트리포스페이트

<431> μL = 마이크로리터

<432> μg = 마이크로그램

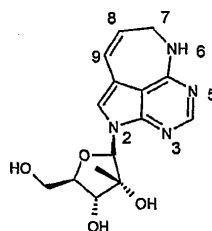
<433> μM = 마이크로몰농도

<434> v/v = 부피 대 부피

<435> wt% = 중량 백분율

<436> 추가적으로, 다른 방법으로 보고되지 않는다면 모든 반응 온도는 섭씨에서이다.

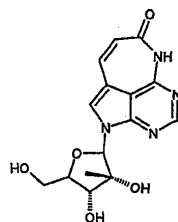
<437> 본 출원 전체를 통하여 다른 곳에서 뿐만 아니라 상기 실시예에서, 청구되는 화합물은 하기의 numbering 시스템을 사용한다:



<438>

<439> **실시예 1**

<440> 2-(2'-메틸- β -D-리보푸라노실)-2,6-디히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온 (화합물 301)의 제조



<441>

<442> **단계 1:**

<443> 4-클로로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘 10.75g(70mmol) 및 N-요오도숙신이미드(16.8g, 75 mmol)를 건조 DMF의 400mL에 용해하였고 밤새 어두운 곳에서 주변 온도에 놓아 두었다. 용매를 증발시켰다. 황색 잔여물을 Na_2SO_3 의 뜨거운 10% 용액에서 현탁하고, 여과하고 뜨거운 물로 두 번 세척하고 에탄올로부터 결정화하여 회색 결정으로서 14.6g(74.6%)의 표제 화합물을 얻었다. 모액을 1/3 부피까지 증발시켰고 에탄올로부터 다시 결정화하여 2.47g(12.3%)의 타겟 화합물을 얻었다. 총 수율은 100%에 근접한다;

<444> T_m 212-214°C; UV λ_{max} : 307, 266, 230, 227nm(메탄올); MS: 277.93(M-H), 313(M+Cl); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 12.94(s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

<445> **단계 2:**

<446> 상기 기술된 바와 같이 획득한, 염기(11.2g, 40mmol)를 500mL의 CH_3CN 내에서 현탁하였고, NaH(1.6g, 40mmol 오

일에서 60%)를 첨가하였고 반응 혼합물을 NaH가 용해될 때까지(약 2시간) 실온에서 교반하였다. 1-O-메틸-2-메틸-3,5-비스-O-(2,4-디클로로벤질)-β-D-리보푸라노오스(10g, 20mmol)을 500mL의 DCM에 용해하였고 빙수욕에서 4℃로 냉각하였다. HBr_(g)을 약 30분 동안 용액을 통하여 버블링하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링 하였고 출발당의 소멸까지 수행하였다(에테르/헥산 1:9 v/v). 반응 완료 후, 20℃보다 높지 않은 온도에서 용매를 증발시켰고 미량의 HBr을 제거하기 위하여 깊은 진공에서 20분 동안 수행하였다. 염기의 Na 염의 용액을 빨리 여과하였고 여과물을 당 성분에 첨가하였다. 반응을 밤새 주변 온도에서 수행하였고, 0.1N H₂SO₄로 중화하였고 증발시켰다. 잔여물을 700mL의 에틸아세테이트 및 700mL의 물 사이에서 분산시켰다. 유기 단편을 물(150mL), 염수(150mL)로 세척하였고 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 반결정 혼합물을 얻었다. 톨루엔(500mL)을 첨가하여 비반응 헤테로고리 염기 2.5g(25%)의 연한 황갈색 침전물을 형성하였다. 여과물을 50mL의 부피까지 농축하였고 실리카겔(10 x 10 cm)과 함께 유리 필터 상에서 부하하였다. 필터를 톨루엔 중에 10% 에틸아세테이트로 세척하였고 500mL 부분을 수집하였다. 부분 2-4는 타겟 화합물을 함유하였다; 부분 6-7은 헤테로고리 염기를 함유하였다.

<447> 부분 2-4를 증발시켰고, 에테르를 무색의 오일에 첨가하였고 혼합물을 5분 동안 초음파처리 하였다. 회색의 침전물을 형성하였고, 7.4g(50%)를 얻었고, 모액을 증발시키고 기술된 과정을 반복하여 0.7g의 표제 뉴클레오시드를 더 얻었다. 총 수율은 8.1g(54.4%)이었다; T_m: 67-70℃; ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.66(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.62-7.34(m, 6H), 6.22(s, 1H), 5.64(s, 1H), 4.78-4.55(m, 4H), 4.20(s, 2H), 3.97-3.93(dd, 1H) 및 3.78-3.75(dd, 1H), 0.92(s, 3H); MS: 743.99(M+H); 회수된 염기(전체): 회색 결정으로서 4g; T_m 228-230℃

<448> **단계 3:**

<449> -78℃에서 DCM(200mL) 내에 이전 단계로부터의 화합물(8g, 10.7mmol)의 용액에 보론 트리클로라이드(DCM에서 1M, 88mL, 88mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2.5 시간동안 추가적으로 밤새 -20℃에서 교반하였다. 반응을 MeOH/DCM(90 mL, 1:1)의 첨가에 의해 퀀칭하였고 결과 혼합물을 -20℃에서 30분 동안 교반하였고, 그 후 동일한 온도에서 수성 암모니아에 의해 중화하였다. 고체를 여과하였고 메탄올/DCM(250mL, 1:1)으로 세척하였다. 여과물을 50mL의 실리카겔과 조합하였고 증발건조시켰다. 건조 실리카를 실리카겔(10 x 10 cm)과 함께 유리 필터상에 장악하였다. 필터를 에틸 아세테이트로 세척하였고 500mL 부분을 수집하였다. 부분 2-4는 타겟 화합물을 함유하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 아세톤/헥산으로부터 결정화하여 3.3g(7.2%)의 타겟 뉴클레오시드를 얻었다;

<450> ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H), 8.20(s, 1H), 6.21(s, 1H), 4.00-3.60(m, 당), 0.84(s, 3H); MS: 426.26(M+H); T_m: 182-185℃.

<451> **단계 4:**

<452> 상기 제조된 뉴클레오시드(1.5g, 3.5mmol)를 액체 암모니아로 85℃에서 24시간 동안 금속 압력 반응기 내에서 처리하였다. 암모니아 잔여물의 증발 후에 메탄올에 용해시켰고 실리카겔(약 20mL)과 함께 공증착시켰다. 실리카겔 함유 생성물은 아세톤에서 실리카겔과 함께 컬럼(5 x 10 cm) 상에 있었고 50mL 부분을 수집하였다. 부분 2-8은 표제 화합물을 함유하였다. 아세톤을 증발시키고 잔여물은 메탄올/아세토니트릴로부터 결정화하여 1.2g(84%)의 타겟 뉴클레오시드를 얻었다;

<453> T_m 220-222℃(dec); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.20(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.80-6.50(bs, 1H), 6.09(s, 1H), 5.19(t, 1H, 당), 5.13-5.11(m, 2H, 당), 4.00-3.70(m, 3H, 당), 3.60-3.20(m, 1H, 당), 0.84(s, 3H); MS 407.32(M+H).

<454> **단계 5:**

<455> 실시예 1, 단계 4로부터 생성물(500mg, 1.232mmol)의 용액에 CuI(46.8mg, 0.246mmol), TEA(0.343L, 2.464mmol) 및 35mL의 DMF를 첨가하였다. 혼합물을 2-3분 동안 초음파 처리하에서 아르곤으로 기체를 제거하였고 Pd(PPh₃)₄ (142mg, 0.123mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 55℃까지 20분 동안 가열하였다. 20분 후에, 에틸 프로피올레이트(0.5mL, 4.9mL)를 모든 출발 물질이 소비될 때까지, 반응 혼합물에 매 20분마다 첨가하였고 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 정제하지 않은 반응 혼합물을 농축하였고 용리액으로서 메탄올/메틸렌 클로라이드(1:20)으로 실리카겔 상에서 정제하여 600mg의 타겟 화합물을 제공하였다.

<456> ^1H NMR (CD_3OD): δ 0.858(s, 3H), 1.34(t, 3H), 3.87-4.126(m, 4H), 4.28(q, 2H), 6.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.24 (s, 1H); MS (M+1): 377.1.

<457> **단계 6:**

<458> 20mL 에탄올 내에 실시예 1, 단계 5로부터 생성물(35mg, 0.093mmol)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐을 첨가하였다. 반응 용기를 H_2 기체로 플러쉬하였고, TLC에 의해 결정된 바와 같이(24시간), 모든 출발 물질이 소비될 때까지 별분을 통해 1atm의 H_2 에서 수용하였다. 팔라듐 촉매를 여과하였고 여과물을 농축하여 실시예 1, 단계 7에서 직접 사용하였다.

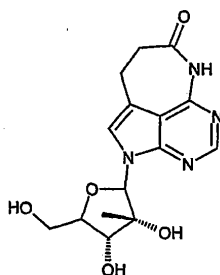
<459> **단계 7:**

<460> 실시예 1, 단계 6(35mg, 0.093mmol)로부터 정제되지 않은 물질에 0.1M NaOEt(20mL)를 첨가하였고 반응을 1시간 동안 환류하여 가열하였다. 반응을 아세트산으로 중화하였고, 진공상태에서 농축하였고 Phenomenex- C_{18} 역상 HPLC에서 0-60% B 기울기로 20분 넘게 10mL/분에서 정제하였다(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트오닐트릴);

<461> ^1H NMR (CD_3OD): δ 0.881(s, 3H), 3.59-4.085(m, 4H), 5.73(d, 1H, J=11.4) 6.22(s, 1H), 7.03(d, 1H, J=11.4), 7.84(s, 1H), 8.31(s, 1H); MS(M+1): 333.1.

<462> **실시예 2**

<463> 2-(2'-메틸- β -D-리보푸라노실)-2,6,8,9-테트라히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온(화합물 302)의 제조



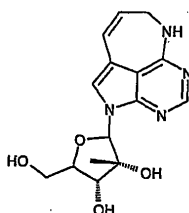
<464>

<465> 에탄올(20mL) 내 실시예 1(10mg, 0.030mmol)로부터 표제 화합물의 용액에 1-2mg PtO_2 를 첨가하였다. 반응 용기를 H_2 기체로 플러쉬하였고 24시간 동안 별분을 통해 H_2 의 1atm에서 수용하였다. 백금 촉매를 여과하였고 여과물을 농축하였고 정제되지 않은 생성물을 실리카겔 상에서 용리액으로서 메탄올/메틸렌 클로라이드(1:20)로 정제하여 4.0mg의 표제 화합물을 제공하였다;

<466> ^1H NMR (CD_3OD): δ 0.852(s, 3H), 2.91-3.03(m, 4H), 3.61-4.14(m, 4H), 6.22(s, 1H), 7.53(s, 1H), 8.44(s, 1H); MS(M+1): 335.1.

<467> **실시예 3**

<468> 2-(2'-메틸- β -D-리보푸라노실)-6,7-디히드로-2H-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌 (화합물 303)의 제조



<469>

<470> **단계 1:**

<471> 실시예 1, 단계 4로부터 생성물의 용액(200mg, 0.492mmol)에 CuI(36.5mg, 0.192mmol), TEA(.064mL, 0.46mmol), 3.2mL의 DMF, 및 9.6 mL의 THF를 첨가하였다. 혼합물을 2-3분 동안 초음파 처리하여 아르곤으로 기체를 제거하

였고 Pd(PPh₃)₄(56mg, 0.048mmol) 및 0.4mL(2.83mmol)프로핀 디에틸아세탈을 반응 혼합물에 첨가하여 밤새 실온에서 교반하도록하였다. 다음날 아침 추가적으로 프로핀 디에틸아세탈의 0.4mL를 첨가하였고 반응을 실온에서 추가의 24시간 동안 교반하였다. 정제하지 않은 반응 혼합물을 농축하였고 실리카 겔 상에서 용리액으로서 메탄올/메틸렌 클로라이드(1:4)로 정제하여 200mg의 타겟 화합물을 제공하였다;

<472> ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.84(s, 3H), 1.25(t, 6H), 3.66-4.15(m, 8H), 6.22(s, 1H), 7.90(s, 1H), 8.12(s, 1H);

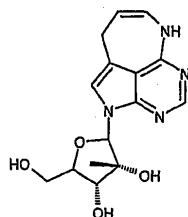
<473> MS (M+1): 407.2.

<474> 단계 2:

<475> 20mL ACN/H₂O(1:1)에서 실시예 3, 단계 1로부터 생성물(50mg, 0.123mmol)의 용액에 Lindlar 촉매(2-3mg)을 첨가하였다. 용기를 H₂ 기체로 플러쉬하였고 벌룬을 통해 1atm의 H₂에서 수용하였다. 반응을 실온에서 TLC에 의해 결정되는 바와 같이, 모든 출발 물질이 소비될 때까지 교반하도록 하였다. 촉매를 여과하였고 여과물을 농축하였다. 정제하지 않은 생성물을 아세트산(1mL)에서 넣었고 실온에서 15분 동안 교반하여 알데히드를 유리시켰다. 이 물질을 그 후 진공에서 농축시켰고 MgSO₄(160mg, 1.33mmol), THF에서 NaCNBH₃ 1M(0.025mL, 0.025mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 55℃까지 15분 동안 가열하였다. MgSO₄를 여과하였고 여과물을 농축하였고 0-40% B 기울기로 Phenomenex-C₁₈ 역상 HPLC에서 30분 이상 10mL/분에서 정제하여(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트오니트릴); ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.87(s, 3H), 3.8-4.13(m, 6H), 5.76(dt, 1H, J=11.1Hz, J=5.4Hz) 6.20(s, 1H), 6.66(dt, 1H, J=11.1, J=1.2), 7.48(s, 1H), 8.10(s, 1H); MS(M+1): 319.15.

<476> 실시예 4

<477> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-6,9-디히드로-2H-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌 (화합물 304)의 제조



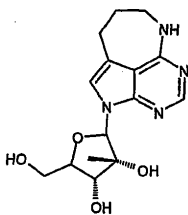
<478>

<479> 에탄올(10mL)에서 실시예 3, 단계 1(50 mg, 0.123 mmol)로부터 생성물의 용액에 PtO₂(2-3mg)을 첨가하였다. 용기를 H₂로 플러쉬하였고 H₂의 1 atm에서 벌룬을 통해 2시간 동안 수용하였다. 촉매를 여과하였고 여과물을 농축하였고 생성물을 0-80% B 기울기를 갖는 Phenomenex-C₁₈ 역상 HPLC 상에서 30분 이상 10mL/분으로 정제하였다(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트오니트릴). 적절한 부분을 농축하였고 2mL의 70% TFA-물 혼합물에 넣고 0℃에서 20분 동안 교반하여 알데히드를 유리시켰다. 정제하지 않은 생성물을 농축하였고 아세트오니트릴(30 mL)에 넣었고 55℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 0-60% B 기울기를 갖는 Phenomenex-C₁₈ 역상 HPLC에서 30분 이상 10mL/분으로 정제하였다(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트오니트릴) 표제 화합물을 얻었다;

<480> ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.68(s, 3H), 3.48(m, 2H), 3.63-3.97(m, 4H), 4.79(dt, 1H, J=10.8Hz, J=4.5Hz) 5.1(s, 3H), 6.10(m, 1H), 6.22(s, 1H), 7.45(s, 1H), 8.26(s, 1H), 9.36(d, 1H, J=6.3Hz); MS(M+1): 319.15.

<481> 실시예 5

<482> 2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-6,7,8,9-테트라히드로-2H-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌 (화합물 305)의 제조



<483> <484> 단계 1:

<485> N-트리플루오로아세틸 프로파르길아민을 Tetrahedron Lett. 1988, Vol. 29, No.41 pp. 5221-5224에 기술된 바와 같이 합성하였다.

<486> 단계 2:

<487> DMF(1.7mL) 및 THF(5mL)에서 실시예 1, 단계 3으로부터 생성물의 용액(125mg, 0.294mmol)에 CuI(4.4mg, 0.0231mmol) 및 TEA(0.25mL, 1.46mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2-3분 동안 초음파 처리하에서 아르곤과 함께 기체를 제거한 후 Pd(PPh₃)₂Cl₂(4.4mg, 0.00627mmol) 및 n-트리플루오로아세틸 프로파르길아민의 0.6 mL (6.86 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하도록 하였다. 다음날, 반응 혼합물을 농축하였고 Phenomenex-C₁₈ 역상 HPLC에서 0-80% B 기울기를 가지고 10 mL/분에서 30분 이상 정제하여(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트니트릴) 100mg을 제공하였다; MS (M+1): 449.09.

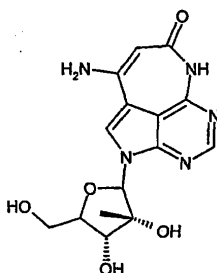
<488> 단계 3:

<489> THF에서 실시예 5, 단계 2로부터의 화합물(30 mg, 0.0668)의 용액에 1-2mg PtO₂를 첨가하였다. 용기를 H₂ 기체로 플러쉬하였고 1 atm의 H₂에 벌룬을 통해 1시간동안 실온에서 수용하였다. 촉매를 여과하였고 여과물을 농축하였다. 잔여물을 진한 암모늄(3mL)에 넣었고, 1시간 동안 실온에서 교반하였고, 농축하였다. 잔여물을 피리딘(5mL)으로 3번, 후에 톨루엔(5mL)으로 2번 공증착하였고 분자여과기의 존재에서 아세트니트릴에 넣었다. TEA(30 μl)를 첨가하였고 반응을 3시간동안 75℃에서 가열하였다. 분자여과기를 여과하였고 여과물을 농축하고 Phenomenex-C₁₈ 역상 HPLC에서 0-40% B 기울기를 가지고 10mL/분에서 30분 동안 정제하여(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트니트릴) 8mg의 표제 화합물을 제공하였다;

<490> ¹H NMR (CD₃OD): δ 0.83(s, 3H), 2.02(m, 2H), 2.89(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.80-4.1(m, 4H), 6.19(s, 1H), 7.23(s, 1H), 8.0(s, 1H); MS(M+1): 321.17.

<491> 실시예 6

<492> 9-아미노-2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-2,6-디히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온(화합물 306)의 제조

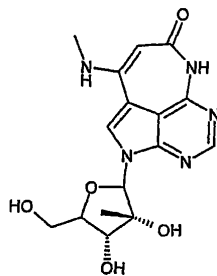


<494> 실시예 1, 단계 5(100mg, 0.266mmol)로부터의 생성물에 액체 암모니아(3mL)를 첨가하였고 오토클레이브 봄베에서 밀봉하였고 85℃에서 1시간 동안 가열하였다. 암모니아를 증발시켰고 잔여물을 0.5M NaOEt(8.4mL)에 넣고 85℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 Phenomenex-C₁₈ 역상 HPLC에서 0-35% B 기울기를 가지고 30분 이상 10mL/분에서 정제하여(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트니트릴) 22mg을 제공하였다;

<495> ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.756 (s, 3H), 3.74-3.9 (m, 4H), 4.88 (t, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.24(s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.06 (s, 1H); MS (M+1): 348.14.

실시예 7

2-(2'-메틸-β-D-리보푸라노실)-9-메틸아미노-2,6-디히드로-2,3,5,6-테트라아자-벤조[cd]아줄렌-7-온(화합물 307)의 제조



메틸아민에서 실시예 1, 단계 5로부터의 생성물을 오토클레이브 봄베 내에서 밀봉하였고 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 잔여물을 11.6 mL의 0.5M NaOEt에 넣고 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 0-40% B 기울기를 가지는 Phenomenex-C₁₈ 역상 HPLC에서 20분 이상 10mL/분에서 정제하여(완충액 A=H₂O, 완충액 B=아세트오니트릴) 표제 화합물의 110mg을 제공하였다;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.76(s, 3H), 2.82(d, 3H, J=4.2) 3.72-3.98(m, 4H), 4.81(d, 1H), 4.88(t, 1H) 5.24(d, 1H, J=8.1), 5.25(s, 1H), 6.20(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=4.8), 7.80(s, 1H), 8.32(s, 1H), 10.16(s, 1H); MS (M+1): 362.15.

생물학적 실시예

실시예 1. 항-C형 간염 활성

화합물은 HCV 폴리머라아제를 억제함으로써, 복제 사이클에서 필요로 하는 다른 효소를 억제함으로써, 또는 다른 경로에 의해 항-C형 간염 활성을 나타낼 수 있다. 많은 분석법이 이러한 활성을 평가하기 위하여 공개되어왔다. 배양에서 HCV 바이러스의 총 증가를 평가하는 일반적인 방법은 Miles et al.의 미국 특허 5,738,985호에 개시되었다. 시험관 내 분석법은 [Ferrari et al. Jnl of Vir., 73:1649-1654, 1999; Ishii et al, Hepatology, 29:1227-1235, 1999; Lohmann et al, Jnl of Bio. Chem., 274:10807-10815, 1999; and Yamashita et al, Jnl. of Bio. Chem., 273:15479-15486, 1998]에서 보고되었다.

1995년 9월에 출원된, 미국 가출원 일련번호 60/004,383에 의거하여 우선권을 주장하는, 발명자로서 C. Hagedorn and A. Reinoldus가 열거된, Emory University의 1996년 9월 27일자로 출원된 WO 97/12033호는 본원에 기재된 화합물의 활성을 평가하는데 사용될 수 있는 HCV 폴리머라아제 분석법을 설명한다. 다른 HCV 폴리머라아제 분석법은 [Bartholomeusz, et al. Hepatitis C Virus(HCV) RNA polymerase assay using cloned HCV non-structural protein; Antiviral Therapy 1996:1(Supp 4) 18-24]에 의해 보고되었다.

HCV 약물로부터 키나아제 활성의 감소를 측정하는 스크린이 Katze et al.의 미국 특허 제 6,030,785호, Delvecchio의 미국 특허 6,228,576호, 및 Jubin et al.의 미국 특허 5,759,795호에 개시되었다. 제안된 HCV 약물의 프로테아제 억제 활성을 측정하는 스크린이 Su et al.의 미국 특허 5,861,267호, De Francesco et al.의 미국 특허번호 5,739,002호, 및 Houghton et al.의 미국 특허 5,597,691호에 개시되어 있다.

실시예 2. 레플리콘 분석

셀라인, ET(Huh-lucubineo-ET)은 HCV RNA 의존성 RNA 폴리머라아제를 억제하는 화합물을 스크리닝하기 위해 사용하였다. ET 셀라인을 I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/ET을 지니는 RNA 전사체; 반딧불이 루시페라아제-유비퀴틴-네오마이신 포스포트랜스퍼라아제 융합 단백질질을 갖는 레플리콘 및 세포 배양 적응성 돌연변이를 갖는 EMCV-IRES 구동된 NS305B 폴리프로테인(E1202G; T1280I; K1846T)(Krieger et al, 2001 미공개)으로 안정적으로 트랜스펙션시켰다. ET 세포를 10% 태아 송아지 혈청, 2mM 글루타민, 페니실린(100IU/mL)/스트렙토마이신(100 μg/mL), 1x 비필수 아미노산, 및 250 μg/mL G418("Geneticin")으로 보충된 DMEM에서 성장시켰다. 그들은 모두 생명공학(Bethesda, MD)을 통하여 이용가능하다. 세포는 96 웰 플레이트 내 0.5-1.0 x 10⁴ 세포/웰로 플레이팅하고, 24시간 동안 배양한 후 테스트 화합물을 첨가하였다. 화합물을 0.1nM 내지 50 μm의 최종 농도 및 0.5%의 최종 DMSO

농도를 이루도록 세포에 첨가하였다. 루시페라아제 활성을 용해 완충액 및 기질(카탈로그 번호 Glo-용해 완충액 E2661 및 Bright-Glo 루시페라아제 시스템 E2620 Promega, Madison, WI)을 첨가 후 48 내지 72 시간에 측정하였다. 세포는 분석 동안 지나치게 융합되어서는 안 된다. 복제 데이터의 억제%를 화합물 없는 대조군과 비교하여 플롯팅하였다. 동일한 조건 하에서, 화합물의 세포 독성은 세포 증식 시약, WST-I(Roche, Germany)를 사용하여 결정되었다. 항바이러스 활성을 보이지만, 현저한 세포독성을 보이지 않는 화합물을 IC₅₀ 및 TC₅₀을 결정하기 위해 선택하였다. 이러한 결정을 위해서, 각 화합물에 대한 10 포인트, 2배 연속 희석을 사용하였고, 1000배의 농도 범위에 걸쳐있다. IC₅₀ 및 TC₅₀ 값을 하기의 식에 의해 각 농도에서의 %억제를 대입함으로써 계산하였다:

$$\% \text{ 억제} = 100 / [(IC_{50} / [I])^b + 1]$$

여기서 b는 힐 계수 이다.

실시예 3. 재조합 HCV-NS5b의 클로닝 및 발현

NS5b 단백질의 코딩 서열을 WO 2005/012288의 266 페이지에서 보여지는 프라이머를 사용하여 [Lohmann, V., et al. (1999) Science 285, 110-113]에 의해 기술되는 바와 같이 pFKI₃₈₉luc/NS3-3'/ET로부터 PCR에 의해 클로닝시켰다:

클로닝된 단편은 C 말단 21 아미노산 잔기를 결실하였다. 클로닝된 단편을 단백질의 카르복시 말단에서 에피토프 태그(His)6을 제공하는 IPTG-유도성 발현 플라스미드로 삽입시켰다.

재조합 효소는 XL-1 세포에서 발현되었고, 발현의 유도 후, 단백질을 니켈-NTA 컬럼상에서 친화 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 저장 조건은 -20℃에서 10mM 트리스-HCl pH 7.5, 50mM NaCl, 0.1mM EDTA, 1mM DTT, 20% 글리세롤이었다.

실시예 4. HCV-NS5b 효소 분석

폴리머라아제 활성은 HCV 게놈의 일부를 포함하는 비오틴화 헤테로폴리머 주형을 사용하여 방사능 표지된 UTP의 RNA 생성물로의 통합을 측정함으로써 분석하였다. 전형적으로, 분석 혼합물(34 μL)은 10mM 트리스-HCl(pH 7.5), 5mM MgCl₂, 0.2 mM EDTA, 10 mM KCl, 1 유닛/μL RNAsin, 1 mM DTT, 10 μM 각각의 NTP 및, [³H]-UTP, 및 10ng/μL 비오틴화 헤테로폴리머 주형을 포함한다. 5%의 최종 DMSO 농도를 이루기 위해, 2 μl 중의 20X 시험 화합물을 100% DMSO 용액에 첨가하였다. IC₅₀의 결정을 위하여 10 포인트 분량을 사용하였다. 화합물을 2배에서 1000 배의 범위에 걸쳐서 순차로 희석하였다. 전형적으로 IC₅₀에 대하여, 화합물을 효능에 의존하여 50uM 또는 2 μM 에서 출발하여 시험을 하였다. 반응을 4 μl의 10X NS5B의 첨가로 시작하였고, 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 반응을 8 μL의 100mM EDTA로 퀸칭하였고 반응 혼합물(30 μL)을 스트렙타비딘-코팅된 섬광 근접 마이크로타이터 플레이트(FlashPlates)로 옮기고 4℃에서 밤새 배양하였다. 방사능의 통합을 섬광계수(cpm)에 의해 측정하였다. 특정 농도에 대한 억제 %를 하기의 식을 사용하여 결정하였다.

$$\% \text{ 억제} = 100 - [100 * (\text{억제제를 갖는 cpm} - \text{bg}) / (\text{억제제가 없는 cpm} - \text{bg})]$$

여기서 bg는 효소가 없는 배경이다.

본 발명의 프로드러그 화합물 또는 이들의 대사산물은 전술한 분석에서 시험되었을 때 활성인 것으로 발견되었거나 생각된다.

제형 실시예

하기는 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 약학적 제형이다.

제형 실시예 1

정제 제형

<523> 하기의 성분을 직접적으로 혼합하고 단일 선이 그어진 정제로 압축하였다.

성분	1 정제마다의 양, mg
본 발명의 화합물	400
전분	50
크로스카멜로오스 나트륨	25
락토오스	120
스테아린산 마그네슘	5

<524>

<525> 제형 실시예 2

<526> 캡슐 제형

<527> 하기의 성분을 직접적으로 혼합하고, 딱딱한 껍질의 젤라틴 캡슐에 장약하였다.

성분	1캡슐마다의 양, mg
본 발명의 화합물	200
락토오스, 스프레이 건조됨	148
마그네슘 스테아르산염	2

<528>

<529> 제형 실시예 3

<530> 현탁액 제형

<531> 하기의 성분을 혼합하여 경구 투여를 위한 현탁액을 형성한다.

성분	양
본 발명의 화합물	1.0 g
푸마르산	0.5 g
염화 나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
그래뉴당	25.0 g
소르비톨(70% 용액)	13.0 g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
향료	0.035 mL
안료	0.5 mg
증류수	충분량 100mL까지

<532>

<533> 제형 실시예 4

<534> 주사 가능한 제형

<535> 하기의 성분을 혼합하여 주사 가능한 제형을 형성한다.

성분	양
본 발명의 화합물	0.2 mg-20 mg
아세트산 나트륨 완충 용액, 0.4M	2.0 mL
HCl(1N) 또는 NaOH(1N)	충분량 적당한 pH까지
물(증류, 멸균)	충분량 20mL까지

<536>

<537> 제형 실시예 5

<538> 좌약 제형

<539> 총 중량 2.5g의 좌약은 본 발명의 화합물을 Witepsol®H-15(포화 식물성 지방산의 트리글리세리드; Riches-Nelson, Inc., New York)과 혼합함으로써 제조되며, 하기의 조성을 갖는다:

성분	양
본 발명의 화합물	500 mg
Witepsol® H-15	나머지

<540>