

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0109102 (43) 공개일자 2009년10월19일
(51) Int. Cl. <i>C07H 19/23</i> (2006.01) <i>A61K 31/7064</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-7016580 (22) 출원일자 2008년02월07일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2009년08월07일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/051527 (87) 국제공개번호 WO 2008/095993 국제공개일자 2008년08월14일 (30) 우선권주장 07102027.5 2007년02월09일 유럽특허청(EPO)(EP) 08150003.5 2008년01월02일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35 (72) 발명자 인, 쟈 싱가포르 138670 싱가포르 크로모스 #05-01 바이 오폴리스 로드 10 노바티스 인스티튜트 포 트로피 칼 디지이즈 프라이빗 리미티드 두라이스와미, 제야라이 싱가포르 138670 싱가포르 크로모스 #05-01 바이 오폴리스 로드 10 노바티스 인스티튜트 포 트로피 칼 디지이즈 프라이빗 리미티드 쟈, 옌, 리앙 싱가포르 138670 싱가포르 크로모스 #05-01 바이 오폴리스 로드 10 노바티스 인스티튜트 포 트로피 칼 디지이즈 프라이빗 리미티드 (74) 대리인 양영준, 위혜숙

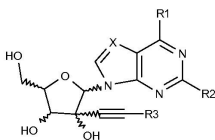
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 바이러스 감염의 치료를 위한 신규 뉴클레오시드 유사체

(57) 요약

본 발명은 다양한 의약 용도를 갖는, 예를 들어 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 하기 화학식 I의 신규 뉴클레오시드 화합물에 관한 것이다.

<화학식 I>

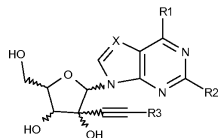


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물:

<화학식 I>



식 중,

X는 CH 또는 CR4이고;

R1은 할로젠, NR5R6 또는 OR7이고;

R2는 H, 할로젠, 또는 NR5R6이고;

R3은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R4는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 카르복스아미드 또는 알킬옥시카르보닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

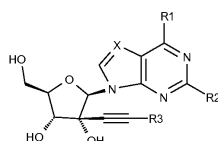
R5 및 R6은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 히드록시, 알콕시, 아릴카르보닐 및 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R7은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알킬카르보닐 또는 아릴카르보닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물:

<화학식 II>



식 중,

X는 CH 또는 CR4이고;

R1은 할로젠, NR5R6 또는 OR7이고;

R2는 H, 할로젠 또는 NR5R6이고;

R3은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R4는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 카르복스아미드 또는 알킬옥시카르보닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

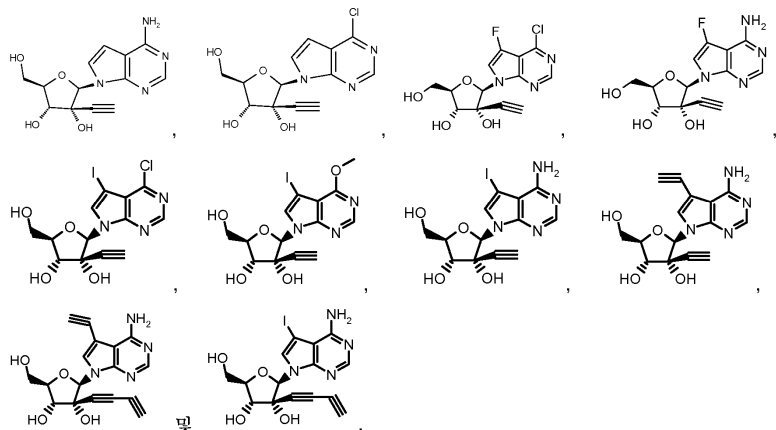
R5 및 R6은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노,

아릴아미노, 히드록시, 알콕시, 아릴카르보닐 및 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R7은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알킬카르보닐 또는 아릴카르보닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.

청구항 3

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.



청구항 4

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올.

청구항 5

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-에티닐-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 또는 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-플루오로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에서 청구된 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 제약상 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물.

청구항 8

바이러스 감염에 의해 유발되는 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약 제조에서 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에서 청구된 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물의 용도.

청구항 9

유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 바이러스 감염이 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일(West Nile) 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진(Kunjin) 바이러스, 머레이 계곡(Murray Valley) 뇌염, 세인트 루이스(St Louis) 뇌염, 옴스크(Omsk) 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카(Zika) 바이러스 및 C형 간염 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스로 인한 것인 용도 또는

방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 바이러스 감염의 치료에 유용한 신규 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 그의 제조 방법 및 다양한 의학 분야, 예컨대 바이러스 감염, 특히 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일(West Nile) 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진(Kunjin) 바이러스, 머레이 계곡(Murray Valley) 뇌염, 세인트 루이스(St Louis) 뇌염, 옴스크(Omsk) 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카(Zika) 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 보다 특히 뎅기 바이러스 및 C형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방에서 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 뎅기열은 플라비비리데(Flaviviridae) 족에 속하는 뎅기 바이러스의 4가지 혈청형, 즉, DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4 중 하나에 의해 유발되는 열병이다. 상기 바이러스는 주로 인간을 먹이로 하는 모기인 이집트 숲 모기(Aedes aegypti)에 의해 인간에게 전달된다.
- <3> 감염은 온화한 인플루엔자-유사 증상에서부터 보다 중증의, 때때로 치명적인 출혈성 질환에 이르기까지 일련의 임상 징후를 일으킨다. 전형적인 증상으로는 발열, 심한 두통, 근육통 및 관절통, 및 발진을 들 수 있다. 보다 심한 형태의 질환은 뎅기 출혈열 (DHF) 및 뎅기 쇼크 증후군 (DSS)이다. WHO에 따르면, DHF의 4가지 주요 임상 징후가 있다: (1) 고열 (2) 출혈 현상 (3) 저혈소판증 및 (4) 혈장 유출. DSS는 약하고 빠른 맥박, 및 감기, 냉습 피부 및 안절부절증을 수반한 좁은 범위의 맥박압 또는 저혈압이 추가된 DHF로 정의된다. DHF의 중증도는 초기 발견 및 중재로 감소될 수 있지만, 쇼크를 일으킨 환자는 사망 위험이 높다.
- <4> 뎅기는 열대 지방, 특히 아시아, 아프리카 및 라틴 아메리카의 풍토병이고, 25억명의 예상 인구가 감염 위험 지역에 살고 있다. 매년 약 4천만 건의 뎅기열 및 수십만 건의 DHF가 발생한다. 싱가포르에서는, 2005년에 전염병으로 인해 12,000건을 초과하는 뎅기열이 발생하였다.
- <5> 통상적인 발생에도 불구하고, 뎅기 바이러스의 4가지 상이한 혈청형이 존재하고 이들 혈청형 중 하나에 감염되면 단지 감염된 혈청형에 대해서만 면역성을 가지므로, 이미 감염되었던 사람들도 여전히 감염될 수 있다. DHF는 2차 뎅기 감염 환자에서 보다 쉽게 발생하는 것으로 여겨진다. 뎅기열, DHF 및 DSS에 대해 효과적인 치료가 요구된다.
- <6> 황열 바이러스 (YFV), 웨스트 나일 바이러스 (WNV), 일본 뇌염 바이러스 (JEV), 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스 (HCV) 또한 플라비비리데 족에 속한다.
- <7> WNV는 무증후성일 수 있거나, 또는 일부 개체에서 인플루엔자-유사 증상을 일으킬 수 있다. 일부 경우에는 신경계 장애, 뇌염을 일으킬 수 있고, 심한 경우에는 사망을 초래할 수 있다. WNV도 또한 모기에 의해 전달된다. YFV는 또다른 모기-매개 바이러스이며, 감염된 개체에서 심한 증상을 일으킬 수 있다. JEV도 또한 모기에 의해 전달되고, 무증후성이거나 또는 인플루엔자-유사 증상을 일으키며, 일부 경우에 뇌염으로 발전한다. 상기 질환의 급성 뇌염 단계는 경련, 경부경직 및 기타 증상을 특징으로 한다.
- <8> HCV는 혈액-대-혈액 접촉으로 전달되는 혈액-매개 바이러스이다. 상기 질환의 초기 (급성) 단계에서, 대부분의 환자는 어떠한 증상도 나타내지 않을 것이다. 심지어는 만성 단계 (즉, 질환이 6개월 넘게 지속됨) 동안에도 증상의 중증도는 환자마다 다양할 수 있다. 장기적으로, 일부 감염된 사람들은 경화증 및 간암으로 진행될 수 있다. 최근 HCV에 대한 치료는 항바이러스 약물인 인터페론 알파 및 리바비린의 조합을 포함한다.
- <9> 이들 플라비비리데 바이러스로 인한 감염에 대해 효과적인 치료가 요구된다.
- <10> 본 발명에 와사야 놀랍게도, 특정 뉴클레오시드 유사체가 바이러스 감염, 예컨대 플라비비리데 족의 바이러스, 특히 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 및 본원에 기재된 다른 플라비비리데 바이러스로 인한 감염의 치료에 유용하다는 것이 밝혀졌다.

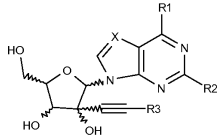
<11> 본 발명의 목적은 신규 화합물을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은, 예를 들어 바이러스 감염의 치료를 위한 이러한 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

<12> 본 발명은 바이러스 감염의 치료에 유용한 화합물 및 그의 제약 조성물을 제공한다.

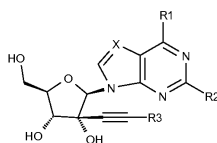
<13> 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 제공한다.

화학식 I



- <14>
- <15> 식 중,
- <16> X는 CH 또는 CR₄이고;
- <17> R₁은 할로젠, NR₅R₆ 또는 OR₇이고;
- <18> R₂는 H, 할로젠, 또는 NR₅R₆이고;
- <19> R₃은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- <20> R₄는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 카르복스아미드 또는 알킬옥시카르보닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- <21> R₅ 및 R₆은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 히드록시, 알콕시, 아릴카르보닐 및 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- <22> R₇은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알킬카르보닐 또는 아릴카르보닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.
- <23> 제2 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 제공한다.

화학식 II



- <24>
- <25> 식 중,
- <26> X는 CH 또는 CR₄이고;
- <27> R₁은 할로젠, NR₅R₆ 또는 OR₇이고;
- <28> R₂는 H, 할로젠 또는 NR₅R₆이고;
- <29> R₃은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- <30> R₄는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, 알킬아미노, 카르복시, 카르복스아미드 또는 알킬옥시카르보닐이고, 이들 각

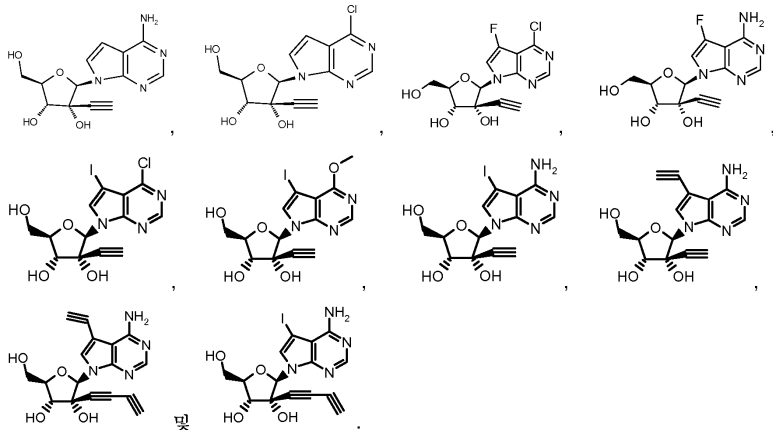
각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

- <31> R5 및 R6은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 히드록시, 알콕시, 아릴카르보닐 및 알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- <32> R7은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 알킬카르보닐 또는 아릴카르보닐이고, 이들 각각은 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다.
- <33> 상기 화학식 I 및 II의 일부 예에서, X는 CH이다. 다른 예에서, X는 CR₄이다.
- <34> 상기 화학식 I 및 II에서, R3은 예를 들어 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 알케닐 또는 알키닐일 수 있다. 일부 예에서, R3은 H, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐이다. 일부 예에서, R3은 H, 저급 알킬 또는 저급 알키닐이다. 일부 예에서, R3은 H 또는 에틸이다.
- <35> 상기 화학식 I 및 II에서, R4는 예를 들어 할로젠, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 알케닐 또는 알키닐일 수 있다. 일부 예에서, R4는 할로젠, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐이다. 일부 예에서, R4는 F, I 또는 저급 알키닐, 예를 들어 에틸이다.
- <36> 상기 화학식 I 및 II에서, R2는 예를 들어 H 또는 NR₅R₆일 수 있고, 여기서 R5 및 R6은 H, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 예에서, R2는 H이다. 다른 예에서, R2는 NH₂이다. 다른 예에서, R2는 할로젠이다. 다른 예에서, R5 및 R6 중 하나는 H이고, 다른 하나는 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <37> 상기 화학식 I 및 II에서, R1은 예를 들어 할로젠, NR₅R₆ 또는 OR₇일 수 있고, 여기서 R7은 H, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 예에서, R7은 저급 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 일부 예에서, R7은 메틸이다. 일부 예에서, R5 및 R6은 알킬, 알케닐 및 알키닐로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 예에서, R1은 할로젠, NR₅R₆ 또는 OR₇이고, 여기서 R7은 H 또는 알킬이고; R5 및 R6은 H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; R3은 H 또는 저급 알키닐이고, R4는 할로젠 또는 저급 알키닐이다.
- <38> R1이 할로젠인 경우, 예를 들어 Cl 또는 Br일 수 있다. 일부 예에서, R1은 Cl이다. R1이 OR₇인 경우, R7은 H 또는 저급 알킬일 수 있다. 일부 예에서, R7은 메틸이다. R1이 NR₅R₆인 경우, 예를 들어 NH₂ 또는 NHR₅일 수 있고, 여기서 R5는 저급 알킬, 예컨대 메틸이다.
- <39> X는 예를 들어 CH일 수 있고, R1은 NH₂ 또는 Cl일 수 있다. 일 실시양태에서, X는 CH이고, R1은 NH₂ 또는 Cl이고, R2는 H이다.
- <40> X는 예를 들어 CR₄일 수 있고, R1은 NH₂일 수 있다. 일 실시양태에서, X는 CR₄이고, R1은 NH₂이며, 여기서 R4는 알키닐, 예를 들어 저급 알키닐, 예를 들어 에틸이다.
- <41> 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 중 임의의 알킬 또는 시클로알킬 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- <42> 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 중 임의의 알케닐 또는 알키닐 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- <43> 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물 중 임의의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- <44> 일부 예에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 중 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 저급 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기이다. 일부 예에서, 상기 화학식 I 또는 II의 화합물 중 임의의 아릴기는 페닐이다.
- <45> 화합물 중 한 군은 실질적으로 순수한 광학 활성 이성질체를 포함하고, 여기서 모든 비대칭 탄소 중심 (즉, 테트라히드로푸라닐 고리의 4개의 탄소) 상의 치환기와 관련하여 테트라히드로푸라닐기의 입체 화학은 실시예 1의

화합물과 동일하다.

<46> 화합물 중 한 군은 실질적으로 순수한 광학 활성 이성질체를 포함하고, 여기서 모든 비대칭 탄소 중심 (즉, 테트라히드로푸라닐 고리의 4개의 탄소) 상의 치환기와 관련하여 테트라히드로푸라닐기의 입체 화학은 실시예 1의 화합물과 반대이다.

<47> 일 실시양태에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 제공한다.



<48>

<49> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시 메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올을 제공한다.

<50> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-에티닐-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올을 제공한다.

<51> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-플루오로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올을 제공한다.

<52> 또다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용 가능한 부형제, 예를 들어 적절한 희석제 및/또는 담체, 예컨대 충전제, 결합제, 붕해제, 유동성 조정제(flow conditioner), 윤활제, 당 또는 감미제, 방향제, 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액과 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

<53> 또다른 측면에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물을 제공한다.

<54> 또다른 측면에서, 본 발명은 의약 제조를 위한 화학식 I 또는 II의 화합물을 제공한다.

<55> 또다른 측면에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방용 의약, 예를 들어 제약 조성물의 제조를 위한 화학식 I 또는 II의 화합물의 용도를 제공한다.

<56> 또다른 측면에서, 본 발명은, 예를 들어 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 제약으로서 화학식 I 또는 II의 화합물의 용도를 제공한다.

<57> 또다른 측면에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물을 제공한다.

<58> 또다른 측면에서, 본 발명은 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 치료 및/또는 예방용 의약 제조에서 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물의 용도를 제공한다.

<59> 또다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

<60> 또다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물을 포함하는, 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 제약 조성물을 제공한다.

<61> 바이러스 감염은, 예를 들어 플라비비리드 족의 바이러스, 예컨대 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일

바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스, 가젯 걸리(Gadgets Gully) 바이러스, 카사누르 삼림병(Kyasanur Forest disease) 바이러스, 랑가트(Langat) 바이러스, 도약병(Louping ill) 바이러스, 포와산(Powassan) 바이러스, 로얄 팜(Royal Farm) 바이러스, 카르시(Karshi) 바이러스, 카담(Kadam) 바이러스, 메아반(Meaban) 바이러스, 소마레즈 리프(Saumarez Reef) 바이러스, 툴레니이(Tyuleniy) 바이러스, 아로아(Aroa) 바이러스, 부수쿠아라(Bussuquara) 바이러스, 이구아페(Iguape) 바이러스, 나란잘(Naranjal) 바이러스, 케두구(Kedougou) 바이러스, 카시파코어(Cacipacore) 바이러스, 쿠탕고(Koutango) 바이러스, 알푸이(Alfuy) 바이러스, 우수투(Usutu) 바이러스, 야오운드(Yaounde) 바이러스, 코코베라(Kokobera) 바이러스, 스트라트포드(Stratford) 바이러스, 바가자(Bagaza) 바이러스, 일헤우스(Ilheus) 바이러스, 로키오(Rocio) 바이러스, 이스라엘 칠면조 수막뇌심근염 바이러스, 느타야(Ntaya) 바이러스, 템부수(Tembusu) 바이러스, 스폰웨니(Sponweni) 바이러스, 벤지(Banzi) 바이러스, 부부이(Bouboui) 바이러스, 엣지 힐(Edge Hill) 바이러스, 주그라(Jugra) 바이러스, 포티스쿰(Potiskum) 바이러스, 사보야(Saboya) 바이러스, 세픽(Sepik) 바이러스, 우간다(Uganda) 바이러스, 베셀스브론(Wesselsbron) 바이러스, 엔테베(Entebbe) 박쥐 바이러스, 소콜룩(Sokoluk) 바이러스, 요코세(Yokose) 바이러스, 아포이(Apoi) 바이러스, 카우본 릿지(Cowbone Ridge) 바이러스, 주티아파(Jutiapa) 바이러스, 모독(modoc) 바이러스, 살 비에자(Sal Vieja) 바이러스, 산 페를리타(San Perlita) 바이러스, 부칼라사(Bukalasa) 박쥐 바이러스, 캐리 아일랜드(Carey Island) 바이러스, 다카르(Dakar) 박쥐 바이러스, 만타나 마이오티스(Mantana myotis) 백질뇌염 바이러스, 바투 케이브(Batu Cave) 바이러스, 폰놈펜(Phnom Penh) 박쥐 바이러스, 리오 브라보(Rio Bravo) 바이러스, 세포융합제(Cell fusing agent) 바이러스, 타마나(Tamana) 박쥐 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 특히 땡기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 특히 땡기 바이러스 및 C형 간염 바이러스에 기인한다.

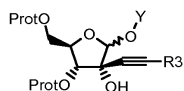
<62> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물과 1종 이상의 제2 약물 물질의 조합물을 제공한다.

<63> 또다른 측면에서, 본 발명은 제약 조합물, 예를 들어 a) 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I 또는 II의 화합물인 제1 작용제 및 b) 1종 이상의 보조제를 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 그의 투여 설명서를 포함할 수 있다.

<64> 본 발명의 화합물을 사용하는 상기 방법에서, 화학식 I 또는 II의 화합물을 세포 또는 조직을 포함한 시스템에 투여할 수 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물을 인간 또는 동물 환자에게 투여할 수 있다.

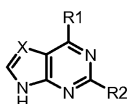
<65> 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물의 제조 방법은 하기 화학식 i의 화합물 또는 상응하는 에폭시드 (여기서, -OY 및 인접한 -OH 기는 -O-로 대체됨)와 하기 화학식 ii의 화합물을 커플링하여 하기 화학식 iii의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

화학식 i



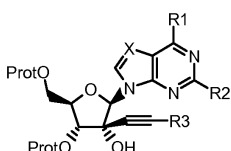
<66>

화학식 ii



<67>

화학식 iii



<68>

- <69> 식 중, X, R1, R2 및 R3은 상기에서 정의된 바와 같고, Y는 H 또는 알킬, 예컨대 저급 알킬, 예를 들어 메틸을 나타내고, Prot는 보호기, 바람직하게는 벤질기 (하나 이상의 할로젠으로 임의 치환됨), 벤조일기, 톨루오일기 또는 실릴기를 나타낸다. 원하는 경우, 화학식 I의 화합물을 다른 화학식 I의 화합물로 전환할 수 있다. 화학식 i 및 ii의 화합물은 공지된 화합물이거나, 또는 공지된 방법에 따라, 예를 들어 본원에 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.
- <70> 본 발명에 의해 제공된 화합물은 이후 "본 발명의 화합물"로 명시된다. 본 발명의 화합물은 임의의 형태, 예를 들어 유리 형태, 염 형태, 용매화물 형태, 및 염 및 용매화물 형태의 화합물을 포함한다.
- <71> 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 바람직하게는 1 내지 15개의 탄소 원자를 포함하는 분지된 또는 직쇄 탄화수소기를 지칭한다. 동일한 용어가 알킬아릴기의 비-방향족 잔기에 적용된다. 알킬기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 노닐, 데실 등을 들 수 있다. 알킬기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적으로, 알킬기는 비치환된다.
- <72> 본원에서 사용된 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 분지된 또는 직쇄 알킬기를 지칭한다. 저급 알킬기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 들 수 있다. 저급 알킬기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적으로, 저급 알킬기는 비치환된다.
- <73> 용어 "시클로알킬"은 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 포화 또는 부분 포화 (비-방향족) 고리를 지칭한다. 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 들 수 있다. 시클로알킬기는 바람직하게는 3원, 5원 또는 6원 고리이다. 시클로알킬기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적으로, 시클로알킬기는 비치환된다.
- <74> 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 바람직하게는 2 내지 15개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자, 보다 더 바람직하게는 2 또는 3개의 탄소 원자를 포함하고, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 분지된 또는 직쇄 기를 지칭한다. 알케닐기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 노네닐, 도데실 등을 들 수 있다. 알케닐기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적으로, 알케닐기는 비치환된다.
- <75> 본원에서 사용된 용어 "알키닐"은 바람직하게는 2 내지 15개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자, 보다 더 바람직하게는 2 또는 3개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 2개의 탄소 원자를 포함하고, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 분지된 또는 직쇄 기를 지칭한다. 알키닐기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 노니닐, 데시닐 등을 들 수 있다. 알케닐기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적으로, 알키닐기는 비치환된다.
- <76> 용어 "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 상기에서 정의된 용어 "저급 알킬"에 상응하는 의미를 갖는다. 저급 알케닐 및 저급 알키닐 기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 에티닐, 프로피닐 및 부티닐을 들 수 있다. 저급 알케닐 또는 알키닐 기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로 및 아지도로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적으로, 저급 알케닐 또는 알키닐 기는 비치환된다.
- <77> 본원에서 사용된 용어 "알콕시"는 R이 상기에서 정의된 바와 같은 알킬인 -OR을 지칭한다. 용어 "저급 알콕시"는 상기에서 정의된 용어 "저급 알킬"에 상응하는 의미를 갖는다. 저급 알콕시기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, sec-부톡시 및 t-부톡시를 들 수 있다. 저급 알콕시의 전형적인 예로는 메톡시, 에톡시 및 t-부톡시를 들 수 있다.
- <78> 본원에서 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 Br 또는 Cl을 지칭한다.
- <79> 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 6 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 방향족 고리를 지칭하고, 모노시클릭기 뿐만 아니라 멀티시클릭기, 예를 들어 융합된 기, 예컨대 바이시클릭기 및 트리시클릭기를 포함한다. 6 내지 12개의

탄소 원자, 바람직하게는 모노시클릭 고리의 경우에는 6개의 탄소 원자를, 융합된 바이시클릭 고리의 경우에는 9 또는 10개의 탄소 원자를 함유하는 아릴기가 바람직하다. 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 페닐기, 나프틸기 및 안트라세닐기, 특히 페닐기를 들 수 있다. 아릴기는 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시아노, 니트로, 아지도로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 하나 이상의 고리 위치에서 치환 또는 비치환될 수 있다. 전형적으로, 아릴기는 비치환된다.

<80> 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 18개의 원자, 바람직하게는 5 또는 6개의 원자를 갖고, 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자, 예컨대, 이들로 한정되지는 않지만, N, O 및 S를 포함하는 방향족 고리를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 모노시클릭기 뿐만 아니라 멀티시클릭기, 예를 들어 융합된 기, 예컨대 바이시클릭기 및 트리시클릭기를 포함한다. 헤테로아릴은 하나 이상의 벤젠 고리, 및/또는 추가의 헤테로아릴 고리 및/또는 치환족 고리와 임의로 융합 또는 가교될 수 있다.

<81> 용어 "헤테로시클로", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릭"은 5 내지 18개의 원자, 바람직하게는 5 또는 6개 원자를 갖고, 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자, 예컨대, 이들로 한정되지는 않지만, N, O 및 S를 포함하는 포화 또는 부분 포화 (비-방향족) 고리를 의미한다. 헤테로사이클은 하나 이상의 벤젠 고리, 및/또는 추가의 헤테로시클릭 고리 및/또는 치환족 고리와 임의로 융합 또는 가교될 수 있다.

<82> 헤테로시클릭 및 헤테로아릴 기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이미다졸릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 모르폴리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸로피리디닐, 티아디아졸릴, 티에닐, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사히드로아제피닐, 피리딘-2-온, 티오모르폴리닐, 디히드로벤즈이미다졸릴, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오펜, 디히드로벤즈옥사졸릴, 디히드로푸라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로이속사졸릴, 디히드로이소티아졸릴, 디히드로옥사디아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로테트라졸릴, 디히드로티아디아졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로티에닐, 디히드로트리아졸릴, 디히드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 인다닐, 나프토피리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린, 옥세타닐, 피라닐, 피라지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피롤릴, 페난트리디닐, 트리아졸릴, 티에닐, 푸라닐, 이소벤조푸라닐 또는 테트라졸릴, 특히 N-함유 헤테로사이클, 예컨대 피리디닐, 피페리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐 및 모르폴리닐을 들 수 있다.

<83> 용어 "알킬카르보닐" 및 "아릴카르보닐"은 카르보닐기의 C 원자가 알킬 또는 아릴 잔기의 C 원자에 결합되어 있는 잔기를 포함한다.

<84> 용어 "치환된"은 분자의 하나 이상의 원자, 예를 들어 C, O 또는 N 상에 수소 대신 치환기를 갖는 잔기를 기재하고 있다.

<85> 용어 "하나 이상의 치환기"는, 예를 들어 3개 이하의 치환기, 바람직하게는 1개의 치환기를 고려한다. 2개 이상의 치환기는 독립적으로 선택될 수 있다.

<86> 멀티시클릭 잔기는 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리에 공통이거나 ("융합된 고리") 또는 고리가 비-인접한/공유 원자를 통해 연결된 ("가교된" 고리) 2개 이상의 고리, 예를 들어 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴을 갖는 잔기를 포함한다.

<87> 본원에서 사용된 용어 "전구약물"은 유도체의 생체내 생변환이 화학식 I 또는 II에서 정의된 화합물을 제공하는, 화학식 I 또는 II의 화합물의 약리학상 허용가능한 유도체를 의미한다. 화학식 I 및 II의 화합물의 전구약물은, 개질된 기가 생체내에서 분해되어 모 화합물을 제공하는 방식으로 화합물에 존재하는 관능기, 예컨대 히드록시 또는 산 기를 개질함으로써 제조될 수 있다. 적합한 전구약물로는, 예를 들어 에스테르 또는 아마이드를 들 수 있다.

<88> 용어 "염"은 화학식 I 및 II의 화합물로부터 유도된 치료상 활성인 비독성 산 부가염을 포함한다. 산 부가염은 화합물의 염기 형태를 적합한 산으로 처리하여 수득될 수 있다. 적합한 산으로는 무기산, 예를 들어 할로젠화 수소산, 특히 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산; 및 유기산, 예를 들어 아세트산, 히드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술포

산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리시클릭산, p-아미노살리실산, 파모산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 타르타르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 캄포르술폰산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, t-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산 및 스테아르산을 들 수 있다.

<89> 용어 "보호기"는 반응 중에 화학선택성이 가능하도록 분자 내 관능기를 차폐하는 기를 의미한다. 바람직하게는, 혼입이 간단하고, 관련 반응 조건에 안정적이며, 제거가 용이한 보호기가 적합하다. 이러한 보호기는 당업계에서 공지되어 있으며, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis by Theodora W Greene (John Wiley & Sons Canada, Ltd)]에 기재되어 있다. 적합한 보호기로는, 예를 들어 하나 이상의 할로젠으로 임의 치환된 벤질기 (예를 들어, 디클로로벤질기), 또는 벤조일기 또는 톨루오일기 또는 실릴기를 들 수 있다.

<90> 용어 "치료하다", "치료하는", "치료된" 또는 "치료"는 치료될 상태, 질환 또는 장애와 관련되거나, 이들에 의해 유발되는 하나 이상의 증상의 감소 또는 완화를 포함한다. 예를 들어, 치료는 다음 중 하나 이상의 감소를 포함할 수 있다: 환자의 바이러스혈증 또는 발열.

<91> 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 예방될 상태, 질환 또는 장애와 관련되거나, 이들에 의해 유발되는 하나 이상의 증상의 예방을 포함한다. 예를 들어, 예방은 다음 중 하나 이상의 예방을 포함할 수 있다: 환자의 바이러스혈증 또는 발열.

<92> 용어 "환자"는 바이러스 감염을 앓을 가능성이 있거나, 바이러스 감염으로 고생하거나, 바이러스에 감염된 유기체, 예를 들어 포유동물, 예컨대 인간, 유인원, 원숭이, 소, 말, 돼지, 양, 고양이, 개, 염소, 마우스, 토끼, 래트 및 트랜스제닉 비-인간 동물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 환자는 인간, 예를 들어 본원에 기재된 질환 또는 상태, 예를 들어 플라비비리대 족의 바이러스로 인한 감염, 예를 들어 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 및 본원에 기재된 다른 플라비비리대 바이러스로 인한 감염을 앓을 가능성이 있거나, 상기 바이러스 감염으로 고생하는 인간이다.

<93> 뎅기 바이러스는 뎅기 바이러스 혈청형 1, 2, 3 및 4 중 임의의 것을 포함한다.

<94> "바이러스 감염에 의해 유발되는 질환"은 환자에서 바이러스의 활동, 예를 들어 바이러스 감염, 예를 들어 플라비비리대 족의 바이러스로 인한 감염, 예컨대 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 및 본원에 기재된 다른 플라비비리대 바이러스로 인한 감염과 관련된 장애 및 상태를 포함한다.

<95> 본 발명의 화합물의 "유효량"은 바이러스 감염, 예를 들어 플라비비리대 족의 바이러스로 인한 감염, 예컨대 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 및 본원에 기재된 다른 플라비비리대 바이러스로 인한 감염에 의해 유발되는 질환을 치료 또는 예방하는 데 필요하거나 충분한 양이며, 예를 들어 유효량은 바이러스 감염의 하나 이상의 증상을 치료 또는 예방하는 데 필요한 양이다. 유효량은 사용된 화합물, 투여 방식, 목적하는 치료 및 명시된 질환 뿐만 아니라 기타 요인, 예컨대 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강상태 및 성별에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 선택은 "유효량"의 구성에 영향을 미칠 수 있다. 당업자는 본원에 기재된 요인들을 연구하여 과도한 실험없이 본 발명의 화합물의 유효량을 결정할 수 있을 것이다. 투여 처방계획은 유효량의 구성에 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 화합물은 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 발병 전에 또는 후에, 예를 들어 플라비비리대 족의 바이러스로 인한 감염 전 또는 후에 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 수회의 분할 투여량 및 교차 투여량을 매일 또는 순차적으로 투여할 수 있거나, 연속 주입으로 투여할 수 있거나, 볼루스 주사로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 투여량은 치료 또는 예방적 상황의 요인에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다. 당업계의 통상적인 기술을 갖는 전문의 또는 수의사는 필요한 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 전문의 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 투여량을 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 출발하여 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점차 증가시킬 수 있다.

- <96> 용어 "제약 조성물"은 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여하기에 적합한 제제, 예를 들어 의약을 포함한다.
- <97> 산성 양성자를 함유하는 본 발명의 화합물을 또한 적절한 유기 및 무기 염기로 처리하여 치료상 활성인 비독성 염기 부가염 형태로 전환할 수 있다. 적절한 염기 염 형태로는, 예를 들어 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 특히 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염, 유기 염기와 염 (예를 들어, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민 및 히브라민 염), 및 아미노산, 예를 들어 아르기닌 및 리신의 염을 들 수 있다.
- <98> 편리하게는, 산 또는 염기 부가염 형태를 적절한 염기 또는 산으로 처리하여 유리 형태로 전환할 수 있다.
- <99> 본 문맥에서 사용된 용어 부가염은 또한 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 그의 염이 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물로는, 예를 들어 수화물 및 알코올레이트를 들 수 있다.
- <100> 본 발명의 화합물이 광학 이성질체, 라세미체 또는 부분입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다는 것을 알 것이다. 본 발명의 범위는 본 화합물의 모든 입체화학 이성질체 형태를 포함한다. 따라서, 본원에서 사용된 용어 "입체화학 이성질체 형태"는 본 발명의 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 이성질체 형태를 의미한다. 특히, 비대칭 탄소는 R- 또는 S-배위를 가질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 테트라히드로푸라닐 잔기의 비대칭 탄소는 R- 또는 S-배위를 가질 수 있다.
- <101> 또한, 본 발명의 화합물은 호변이성질체로 존재할 수 있다는 것을 알 것이다. 예를 들어, R1이 OH 또는 NH₂이거나, 또는 R2가 NH₂인 본 발명의 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 범위는 이러한 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.
- <102> 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 부가염 형태의 본 발명의 화합물, 특히 예시된 화합물은 약리 활성을 나타내고, 특히 플라비비리대 족의 구성원으로 인한 감염과 같은 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 제약으로서 유용하다. 본 화합물은 특히 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿨진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 및 본원에 기재된 다른 플라비비리대 바이러스로 인한 감염과 같은 감염의 치료 및/또는 예방에 유용하다.
- <103> 실시예 1-10의 화합물은 본 발명의 바람직한 화합물이다. 예를 들어, 실시예 1-10의 화합물을 비롯한 본 발명의 화합물이 세포-기재 플라비바이러스 면역 (CFI) 분석, 세포-기재 플라비바이러스 세포변성효과 (CPE) 분석 및 HCV 레플리콘 분석, 및 생체내 뎅기 바이러스 감염의 마우스 모델에서 활성을 나타낸다는 것이 측정된 바 있다. 상기 시험은 실시예 부분에 기재된 바와 같이 수행된다.
- <104> 뎅기 바이러스에 대한 CFI 분석에서, 본 발명의 화합물은 14 μ M 미만, 바람직하게는 5 μ M 미만, 바람직하게는 3 μ M 미만, 보다 바람직하게는 2 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 1 μ M 미만, 가장 바람직하게는 0.8 μ M 미만의 EC₅₀ 값을 나타내는 것으로 명시된다. 예를 들어, 실시예 1의 화합물의 EC₅₀ 값은 약 0.2 μ M (예를 들어, 뎅기 바이러스 혈청형 1 및 뎅기 바이러스 혈청형 4 사용), 실시예 4의 화합물의 EC₅₀ 값은 약 0.4 μ M (예를 들어, 뎅기 바이러스 혈청형 2 사용), 실시예 8의 화합물의 EC₅₀ 값은 약 0.6 μ M (예를 들어, 뎅기 바이러스 혈청형 2 사용)이다.
- <105> 황열 바이러스에 대한 CFI 분석에서, 본 발명의 화합물은 5 μ M 미만, 바람직하게는 3 μ M 미만, 보다 바람직하게는 2 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 1.5 μ M 미만, 가장 바람직하게는 0.9 μ M 미만의 EC₅₀ 값을 나타내는 것으로 명시된다. 예를 들어, 실시예 1의 화합물의 EC₅₀ 값은 약 0.9 μ M이다.
- <106> 웨스트 나일 바이러스에 대한 CPE 분석에서, 본 발명의 화합물은 5 μ M 미만, 바람직하게는 3 μ M 미만, 바람직하게는 2 μ M 미만, 보다 바람직하게는 1.5 μ M 미만, 가장 바람직하게는 1.3 μ M 미만의 EC₅₀ 값을 나타내는 것으로 명시된다. 예를 들어, 실시예 1의 화합물의 EC₅₀ 값은 약 3.75 μ M이다.
- <107> 일본 뇌염 바이러스에 대한 CPE 분석에서, 본 발명의 화합물은 5 μ M 미만, 보다 바람직하게는 4 μ M 미만의 EC₅₀ 값을 나타내는 것으로 명시된다. 예를 들어, 실시예 1의 화합물의 EC₅₀ 값은 약 1.3 μ M이다.
- <108> HCV 레플리콘 분석에서, 본 발명의 화합물은 5 μ M 미만, 바람직하게는 2 μ M 미만, 보다 바람직하게는 1 μ M 미만, 보다 바람직하게는 0.7 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 0.5 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 0.3 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 0.2 μ M 미만, 가장 바람직하게는 0.1 μ M 미만의 EC₅₀ 값을 나타내는 것으로 명시된

다. 예를 들어, 실시예 1의 화합물의 EC_{50} 값은 약 $0.1 \mu M$ 이다.

- <109> CFI 분석은 표적 세포에서 바이러스 로딩에 대한 판독으로서 바이러스 외피 단백질 E의 정량적 면역검출에 기초한다. CFI 분석에서, 본 발명의 화합물은 땡기 바이러스 및 황열 바이러스에 대해 활성을 나타낸다. 게다가, 본 발명의 화합물은 CPE 분석에서 일본 뇌염 바이러스에 대해 활성을 나타낸다. 상기 분석에서, 본 발명의 화합물의 활성은 표적 세포에서 바이러스-유도된 CPE의 억제를 평가하여 측정된다. 본 발명의 화합물은 또한 HCV 레플리콘 분석에서 항-HCV 활성을 나타낸다.
- <110> 따라서, 바이러스 감염, 예컨대 플라비비리대 족의 바이러스, 예를 들어 땡기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스, 및 본원에 기재된 다른 플라비비리대 바이러스로 인한 감염의 치료를 위해서 본 발명의 화합물을 통상 사용되는 바와 유사한 투여량으로 유사한 투여 방식에 의해 보다 대형의 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여할 수 있다.
- <111> 게다가, 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에 사용될 본 발명의 화합물의 투여량 범위는 수용자, 치료할 상태의 특성 및 중증도, 투여 방식 및 사용될 특정 물질을 비롯한 당업자에 공지된 요인에 따라 달라진다는 것을 알 것이다.
- <112> 본 발명의 화합물의 일일 투여량은 사용된 화합물, 투여 방식, 목적하는 치료 및 명시된 질환 뿐만 아니라 기타 요인, 예컨대 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 컨디션, 이전 병력 및 성별, 및 의학 분야에 공지된 요인 등에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 약 0.5 mg/kg 체중 내지 약 15 mg/kg 체중 범위, 예를 들어 약 1 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중 범위의 일일 투여량으로 투여된다. 전형적으로, 본 발명의 화합물을 70 kg 인간에 대해 약 0.001 g 내지 약 1.5 g , 예를 들어 약 1 g 이하, 예를 들어 약 0.1 g 내지 약 0.5 g 의 일일 투여량으로 1일 4회 이하 투여시 만족스러운 결과를 얻을 수 있다.
- <113> 예를 들어, 땡기 바이러스 감염의 치료를 위해 실시예 1의 화합물에 대해 명시된 일일 투여량은 70 kg 인간에 대해 약 $200\text{--}400 \text{ mg}$ (바람직하게는 1일 1회 제공)이다.
- <114> 제약 용도를 위해 하나 이상의 본 발명의 화합물이 사용될 수 있고, 예를 들어 하나의 본 발명의 화합물 또는 둘 이상의 본 발명의 화합물의 조합, 바람직하게는 하나의 본 발명의 화합물이 사용된다.
- <115> 본 발명의 화합물을 환자, 예를 들어 포유동물, 예컨대 인간에게 제약으로 투여하는 경우, 그 자체로 또는 제약 조성물로 제공할 수 있다. 본 발명의 화합물은 이러한 투여 목적을 위해 다양한 제약 형태로 제제화될 수 있다. 약물의 전신 투여에 일반적으로 사용되는 임의의 적합한 조성물이 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 경피, 비강 (예를 들어, 스프레이에 의해서와 같이), 국소 (예를 들어, 산제, 연고 또는 점적제에 의해서와 같이), 직장, 질, 설하, 협측 또는 이식 저장소를 통해 투여하기 위해서 제제화할 수 있다. 일부 예에서, 본 발명의 화합물은 경구 투여된다.
- <116> 본 발명의 제약 조성물을 제조하기 위해서, 활성 성분으로서 임의로 부가염 형태의 유효량의 본 발명의 화합물을 제약상 허용가능한 담체와의 긴밀한 혼합물로 조합한다. 일반적으로, 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 결합시킨 후, 필요에 따라 생성물을 성형함으로써 제조된다. 제약상 허용가능한 담체는 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하기에 적합한 제약상 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 포함한다. 담체는 신체의 어느 한 기관 또는 일부로부터 신체의 다른 기관 또는 일부로 본 발명의 화합물을 운반 또는 수송하는 데 관여하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 담체는 투여에 바람직한 제제의 형태에 따라 폭넓게 다양한 형태를 취할 수 있다. 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이며 환자에게 유해하지 않다는 점에서 허용가능한 것일 수 있다. 적합한 담체로는, 이들로 한정되지는 않지만, 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-무함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸알코올; 인산 완충액; 경구 액체 제제의 경우, 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 고체 담체, 예컨대 카올린; 기타 희석제, 윤활제, 결합제, 봉해제 및 제약 제제에 사용되는 다른 비독성 상용성 물질을 들 수 있다.
- <117> 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트 뿐만 아니라 착색제, 방

출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

- <118> 제약상 허용가능한 항산화제의 예로는 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; 지용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α -토코페롤 등; 및 금속 킬레이팅제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 들 수 있다.
- <119> 경구 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적합한 단위 투여 형태의 제약 조성물이 바람직하다.
- <120> 경구 투여의 경우, 본 화합물은 고체 또는 액체 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 산제, 환제, 액제, 현탁액제, 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 분산액제로 제제화될 수 있다. 이들 경구 투여 형태를 제조하는 데 있어서, 통상의 제약 매질 중 임의의 것, 예컨대 경구 액체 제제의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올 등, 또는 고체 담체, 예컨대 전분, 당, 카올린, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등이 사용될 수 있다. 다른 성분, 예컨대 착색제, 감미제 또는 향미제가 첨가될 수 있다. 투여의 용이성으로 인해 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 투여량 단위 형태를 나타내며, 이 경우 고체 제약 담체가 사용될 수 있다.
- <121> 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 각각 미리 정해진 양의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로 함유하는, 캡슐, 사제, 환제, 정제, 로젠지 (향이 있는 베이스, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 사용), 산제, 입제, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중 액체 또는 현탁액제, 또는 유중수 또는 수중유 액체 에멀전, 또는 엘릭시르 또는 시럽, 또는 향정 (불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용) 및/또는 구강 세척제 등의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로 투여될 수 있다.
- <122> 본 발명의 경구 투여용 고체 투여 형태 (캡슐, 정제, 환제, 당의정, 산제, 입제 등)에서, 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 제2인산칼슘, 및/또는 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; 휴펙턴트, 예컨대 글리세롤; 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트, 및 탄산나트륨; 용해 지연제, 예컨대 파라핀; 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; 습윤제, 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; 흡착제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 윤활제, 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트 및 이들의 혼합물; 및 착색제 중 임의의 것과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제약 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- <123> 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 계면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계로 성형하여 제조할 수 있다.
- <124> 정제, 및 본 발명의 제약 조성물의 다른 고체 투여 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 환제 및 입제에 임의로 분할선을 표시하거나, 코팅제 및 외피, 예컨대 장용성 코팅제 및 제약 제제 분야에 공지된 다른 코팅제를 사용하여 제조할 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어 원하는 방출 프로파일을 제공하는 다양한 비율로 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 사용하여 내부의 활성 성분이 지연 또는 제어 방출되도록 제제화될 수 있다. 이들은, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통해 여과하거나, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질에 용해시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 활성 성분만을 방출하거나, 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 활성 성분을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 들 수 있다. 활성 성분은 또한 적절한 경우 상기-기재된 부형제 중 1종 이상과 함께 미세-캡슐화된 형태일 수 있다.
- <125> 본 발명의 화합물의 경구 투여용 액체 투여 형태로는 제약상 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 액제, 현탁액제, 시럽 및 엘릭시르를 들 수 있다. 액체 투여 형태는 활성 성분 이외에 당업계에서 통상 사용되는 불활성 희

석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸틸 알코올, 폴리 에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

<126> 경구 조성물은 불활성 희석제 이외에 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 방 향제 및 보존제를 포함할 수 있다.

<127> 현탁액제는 활성 화합물 이외에 현탁제, 예를 들어 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

<128> 직장 또는 질 투여용 본 발명의 제약 조성물의 제제는 좌제로 존재할 수 있으며, 이는 하나 이상의 본 발명의 화합물을, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적 합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있고, 이는 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이 므로 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 것이다.

<129> 또한, 질 투여에 적합한 본 발명의 제제로는 당업계에서 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포제 또는 스프레이 제제를 들 수 있다.

<130> 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태로는 산제, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 액제, 패치 및 흡입기를 들 수 있다. 활성 화합물은 멸균 조건하에 제약상 허용가능한 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

<131> 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본 발명의 활성 화합물 이외에 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁 스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

<132> 산제 및 스프레이는 본 발명의 화합물 이외에도 부형제, 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실 리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 또한 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.

<133> 경피 패치는 본 발명의 화합물을 신체에 제어-전달하는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매 질에 본 화합물을 용해 또는 분산시켜 제조할 수 있다. 또한, 흡수 향상제를 사용하여 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시킬 수 있다. 이러한 유동 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 활성 화합물을 중합체 매트릭 스 또는 겔에 분산시켜 제어할 수 있다.

<134> 안과용 제제, 눈 연고, 산제, 액제 등이 또한 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 여겨진다.

<135> 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 액제, 분산액제, 현탁액제 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 액제 또는 분산액제로 재구성될 수 있는 멸균 산제와 함께 포함하며, 이들은 항산화제, 완충액, 박테리아 발육 저지제, 제제가 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질, 또는 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있다. 비경구 조성물 의 경우, 예를 들어 용해성을 돕는 다른 성분이 포함될 수도 있지만, 담체는 일반적으로 적어도 대부분 멸균수 를 포함할 것이다. 예를 들어, 담체가 식염수 용액, 글루코스 용액, 또는 식염수 및 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사용 액제가 제조될 수 있다. 또한, 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있는 경우, 주사용 현탁액제가 제조될 수 있다. 또한, 사용 직전에 액형 제제로 전환되는 고형 제제도 포함된다.

<136> 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브유, 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 들 수 있다. 적당한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질을 사용하고, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.

<137> 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 아주반트를 함유할 수 있다. 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시킴으로써 미생물의 활동 방지를 보장할 수 있다. 또한, 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수 지연제를 포함시킴으로써 주사용 제약 형태의 흡수를 연장할

수 있다.

- <138> 일부 경우, 약물의 효과를 연장하기 위해서 피하 또는 근육내 주사로 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 난용성인 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 이를 달성할 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지고, 용해 속도는 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 별법으로, 비경구 투여된 약물 형태의 흡수 지연은 약물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- <139> 주사용 데포 형태는 생체분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 내에 대상 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 들 수 있다. 주사용 데포 제제는 또한 신체 조직에 적합한 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 약물을 포획시킴으로써 제조된다.
- <140> 본원에서 사용된 어구 "비경구 투여" 등은 장 및 국소 투여가 아닌 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 투여를 의미하며, 이들로 한정되지는 않지만, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 진피내, 복막내, 기관지천자, 피하, 표피하, 관절내, 낭하, 지주막하, 척수강내 및 흉골내 주사 및 주입을 들 수 있다.
- <141> 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99.5 중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 보다 바람직하게는 30 내지 70 중량%의 활성 성분, 및 0.05 내지 99.95 중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 보다 바람직하게는 30 내지 70 중량%의 제약상 허용가능한 담체를 포함할 것이다 (모든 백분율은 총 조성물에 기초함).
- <142> 제약 조성물은 추가로 당업계에 공지된 다양한 다른 성분, 예를 들어 윤활제, 안정화제, 완충제, 유화제, 점도-조절제, 계면활성제 또는 보존제를 함유할 수 있다.
- <143> 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 단위 투여 형태의 제약 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 단위 투여 형태는 단일 투여로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 일으키도록 계산된, 미리 정해진 양의 활성 성분을 함유한다. 이러한 단위 투여 형태의 예는 정제 (분할선이 있는 또는 코팅된 정제 포함), 캡슐, 환제, 산제 패킷, 웨이퍼, 좌제, 주사용 액제 또는 현탁액제 등, 및 이들의 분리된 다수가 있다.
- <144> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제2 약물 물질과 조합하여 투여될 수 있다.
- <145> 또다른 측면에서, 본 발명은 다음을 제공한다:
- <146> - 본 발명의 화합물과 1종 이상의 제2 약물 물질의 조합물;
- <147> - 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합하여 포함하는 제약 조합물;
- <148> - 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제2 약물 물질 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물;
- <149> - 예를 들어 본원에서 정의된 임의의 방법에서 사용하기 위한, 예컨대 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합한 본 발명의 화합물;
- <150> - 제약으로 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질을 포함하는 조합물, 제약 조합물 또는 제약 조성물;
- <151> - 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합한 본 발명의 화합물의 제약으로서의 용도;
- <152> - 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질을 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법;
- <153> - 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방용 의약 제조에서 사용하기 위한, 예를 들어 제약 조합물 또는 조성물 형태의, 1종 이상의 제2 약물 물질과 조합한 본 발명의 화합물.
- <154> 본원에 사용된 용어 "공동-투여하는" 또는 "공동-투여" 등은 선택된 제2 약물 물질을 한 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 제2 약물 물질이 반드시 동일한 투여 경로에 의해서 또는 동시에 투여되는 것이 아닌 치료 처방을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 임의의 제2 약물 물질은 개별 투여 형태로 제제화될 수 있다. 별법으로, 환자

에게 투여되는 투여 형태의 수를 감소시키기 위해서, 본 발명의 화합물 및 임의의 제2 약물 물질을 임의의 조합으로 함께 제제화할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 하나의 투여 형태로 제제화할 수 있고, 제2 약물 물질을 또다른 투여 형태로 함께 제제화할 수 있다. 임의의 개별 투여 형태를 동일한 시간 또는 상이한 시간에 투여할 수 있다.

- <155> 조합물은 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질이 동일 제제로 되어 있는 고정 조합물; 개별 제제인 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질이, 예를 들어 공동-투여 설명서와 함께 동일 패키지로 제공되는 키트; 및 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제2 약물 물질이 따로 패키징되어 있지만, 동시 또는 순차적 투여 설명서가 제공되는 유리 조합물을 포함한다.
- <156> 또다른 측면에서, 본 발명은 다음을 제공한다:
- <157> - 본 발명의 화합물인 제1 약물 물질 및 1종 이상의 제2 약물 물질을 조합 투여 설명서 옆에 포함하는 제약 패키지;
- <158> - 본 발명의 화합물을 조합 투여 설명서 옆에 1종 이상의 제2 약물 물질과 함께 포함하는 제약 패키지;
- <159> - 1종 이상의 제2 약물 물질을 조합 투여 설명서 옆에 본 발명의 화합물과 함께 포함하는 제약 패키지.
- <160> 본 발명에 따른 조합물을 사용한 치료는 단일 치료와 비교하여 개선을 제공할 수 있다.
- <161> 또다른 측면에서, 본 발명은 다음을 제공한다:
- <162> - 상승적 치료 효과를 일으키기에 적절한 양의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질을 포함하는 제약 조합물;
- <163> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 본 발명의 화합물의 치료 유용성의 개선 방법;
- <164> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질을, 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는, 제2 약물 물질의 치료 유용성의 개선 방법.
- <165> 조합 파트너로서 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질의 조합을, 예를 들어 본 발명의 화합물에 대해 본원에서 제시된 바와 같은 임의의 통상적인 경로로 투여할 수 있다. 제2 약물은 적절한 경우, 예를 들어 단일 치료에서 사용된 바와 유사한 투여량 범위, 또는 상승작용이 있는 경우 통상의 투여량 범위보다 낮은 투여량 범위의 투여량으로 투여될 수 있다.
- <166> 본 발명의 조합물을 포함하는 제약 조성물 및 본원에 기재된 제2 약물을 포함하는 제약 조성물은 적절한 경우, 예를 들어 통상의 방법 또는 본 발명의 제약 조성물에 대해 본원에 기재된 방법에 따라 또는 이와 유사하게 제공될 수 있다.
- <167> 2종 이상의 작용제, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질은, 각각의 작용제의 효과적인 투여량을 연속적으로 또는 순차적으로 투여함으로써 함께, 또는 교대 또는 순차적-단계 요법으로 투여된다. 일반적으로, 제1 선택사항은 바이러스에 대해 동시다발적인 스트레스를 유발하므로 교대 요법에 비해 전형적으로 바람직할 수 있다. 주어진 투여량은 약물의 흡수, 불활성화 및 배출 속도 뿐만 아니라 기타 요인에 따라 달라질 것이다. 투여량 값 또한 완화될 상태의 중증도에 따라 달라질 것임을 알아야 한다. 추가로, 임의의 특정 대상체에 있어서 구체적인 투여 처방 및 스케줄은 개별적인 필요성, 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 관리하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정될 수 있다는 것을 이해해야 한다.
- <168> 이러한 방법을 실시하는 데 필요한 일일 투여량은, 예를 들어 사용된 본 발명의 화합물, 수용자, 투여 방식, 치료될 상태의 중증도에 따라 달라질 것이다. 환자에게 경구 투여하기에 적합한 일일 투여량 및 단위 투여 형태는 상기에 기재되어 있다. 투여 형태 중 제2 약물 물질의 양은 매우 다양할 수 있고, 통상의 실험으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질의 투여량은 필요한 약리 작용에 따라, 예를 들어 단독 투여 또는 또다른 화합물과 함께 투여시 동일한 화합물에 대해 투여된 양과 대략 동일한 정도, 예를 들어 절반인 것으로 나타난다.
- <169> 용어 "제2 약물 물질"은 화학식 I 또는 II의 화합물이거나 또는 아닐 수 있는 화학요법 약물, 특히 화학식 I 또는 II의 화합물이 아닌 임의의 화학요법제를 의미한다.
- <170> 예를 들어, 본원에서 사용되는 제2 약물 물질로는 항바이러스 활성, 특히 항-플라비비리드 활성, 가장 특히 항-엡기 또는 C형 간염 활성을 갖는 약물, 예컨대 프로테아제 억제제, 뉴클레오시드/뉴클레오티드 유사체, 바이러스

스 침입 억제제, 바이러스 폴리머라제 억제제, 면역조절제, 항체 및 역전사효소 억제제를 들 수 있다. 이러한 항바이러스제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 리바비린, 비다라빈, 아시클로비르, 간시클로비르, 자나미비르, 오셀타미비르 포스페이트, 팜시클로비르, 아타자나비르, 아만타딘, 디다노신, 에파비렌즈, 포스카르네트, 인디나비르, 라미부딘, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 지도부딘, 텔비부딘, 인터페론, 예를 들어 인터페론- α -2a 또는 인터페론- α -2b, 예를 들어 인트론(Intron, 등록상표) A, 로페론(Roferon, 등록상표), 아보넥스(Avonex, 등록상표), 레비프(Rebif, 등록상표) 또는 베타페론(Betaferon, 등록상표), 칸센서스 인터페론, 림포블라스토이드 인터페론, 인터페론 타우, 또는 수용성 중합체 또는 인간 알부민에 접합된 인터페론, 예를 들어 알부페론; 라미부딘, 미국 특허 제6,812,219호 및 WO 2004/002422 A2 (이들의 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 화합물; 항-섬유증제, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티니브, 면역조절제, 예를 들어 미코페놀산, 그의 염 또는 전구 약물, 예를 들어 나트륨 미코페놀레이트 또는 미코페놀레이트 모페틸, 또는 S1P 수용체 효능제, 예를 들어 FTY720 또는 그의 유사체 (임의로 인산화됨), 예를 들어 EP627406A1, EP778263A1, EP1002792A1, WO02/18395, WO02/76995, WO02/06268, JP2002316985, WO03/29184, WO03/29205, WO03/62252 및 WO03/62248 (이들의 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 것들을 들 수 있다.

<171> 다른 제2 약물 물질로는, 이들로 한정되지는 않지만, 진통제 및 소염 화합물, 예를 들어 NSAID를 들 수 있다. 다른 제2 약물 물질의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 파라세타몰, 아스피린, 살살레이트, 디플루니살, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 피록시캄, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 숄린다, 톨메틴, 에토돌락, 케토롤락, 옥사프로진 및 셀레코시브; 프루세미드; 비타민 K; 중탄산염; 칼슘; 항-구토제, 예를 들어 돔페리돈, 메토클로프라미드, 브로모프리드 및 알리자프리드; 라니티딘; 시메티딘; 파모티딘; 니자티딘; 라니티딘; 록사티딘; 미소프로스톨; 엔프로스틸; 에소메프라졸; 란소프라졸; 오메프라졸; 판토프라졸; 라베프라졸; 테나토프라졸; 카르베녹솔론; 수크랄페이트; 피렌제핀; 항경련제, 예를 들어 아세타졸아미드, 알프라졸람, 아밀로바르비톤, 카르바마제핀, 가바펜틴, 클로르디아제폭시드, 클로바잠, 클로메티아졸, 클로나제팜, 카르바마제핀, 디아제팜, 페니토인, 디발프로엑스, 나트륨 발프로에이트, 에토숙시미드, 플루나리진, 포스페니토인, 레벤티라세탐, 라모트리진, 로라제팜, 프레가발린, 황산마그네슘, 페노바르비톤, 미다졸람, 옥스카르바제핀, 프리미돈, 비가바트린, 토피라메이트, 발프로산, 발프로미드, 조니사마이드, 조피클론; 및 에스트로겐, 예를 들어 프레마린을 들 수 있다.

<172> 본 발명의 화합물은, 예를 들어 환자의 C형 간염 바이러스-관련 장애의 치료를 위해 화학식 I 또는 II의 화합물이거나 또는 아닌 추가의 C형 간염 바이러스-조절 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

<173> 그의 전문이 본원에 참고로 포함된 WO 2005/042020은 다양한 C형 간염 바이러스 억제제와 시토크롬 P450 ("CYP") 억제제의 조합을 기재하고 있다. 임의의 적합한 CYP 억제제가 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 이들 CYP 억제제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 리토나비르 (WO 94/14436, 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨), 케토코나졸, 트롤레안도마이신, 4-메틸 피라졸, 시클로스포린, 클로메티아졸, 시메티딘, 이트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 네파조돈, 세르트랄린, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 사퀴나비르, 로피나비르, 텔라비르딘, 에리트로마이신, VX-944 및 VX-497을 들 수 있다. 바람직한 CYP 억제제로는 리토나비르, 케토코나졸, 트롤레안도마이신, 4-메틸 피라졸, 시클로스포린 및 클로메티아졸을 들 수 있다.

<174> 화합물이 CYP 활성을 억제하는 능력을 측정하는 방법이 공지되어 있다 (예를 들어, US 6,037,157 및 문헌 [Yun, et al. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993)] (본원에 참고로 포함됨) 참조). 예를 들어, 평가할 화합물을 NADPH-생성 시스템의 존재하에 0, 5, 10, 20 및 30분 또는 다른 적절한 시간 동안 단백질 0.1, 0.5 및 1.0 mg/ml 또는 다른 적절한 농도의 인간 간 마이크로솜 (예를 들어, 시판되는 특성화된 간 마이크로솜 풀)과 함께 인큐베이션할 수 있다. 대조군 인큐베이션은 0 및 30분 동안 간 마이크로솜의 부재하에 수행할 수 있다 (3회). 샘플을 화합물의 존재에 대해 분석할 수 있다. 화합물 대사의 전형 속도를 제공하는 인큐베이션 조건은 추가 연구에 대한 지침으로 사용될 것이다. 당업계에 공지된 실험을 이용하여 화합물 대사의 역학 (K_m 및 V_{max})을 측정할 수 있다. 화합물의 분해 속도가 측정될 수 있으며, 데이터는 라인웨버-버크 (Lineweaver-Burk), 이디-호프스티(Eadie-Hofstee) 또는 비선형 회귀 분석을 이용하여 미칼리스-멘텐 (Michaelis-Menten) 역학에 따라 분석될 수 있다.

<175> 이어서, 대사 억제 실험을 수행할 수 있다. 예를 들어, 화합물 (어느 한 농도, $\leq K_m$)을 상기에서 결정된 조건에서 CYP 억제제 (예컨대, 리토나비르)의 부재 또는 존재하에 인간 간 마이크로솜 풀과 함께 인큐베이션할 수

있다. 인지되는 바와 같이, 대조군 인큐베이션은 CYP 억제제와의 인큐베이션과 동일한 농도의 유기 용매를 함유할 수 있다. 샘플 내 화합물의 농도는 정량화될 수 있으며, 모 화합물의 분해 속도는 대조군 활성의 백분율로 표현되는 속도로 측정될 수 있다.

- <176> 대상체에서 본 발명의 화합물과 CYP 억제제의 공동-투여의 영향을 평가하는 방법이 또한 공지되어 있다 (예를 들어, US2004/0028755 참조; 본원에 참고로 포함됨). 이러한 임의의 방법이 본 발명과 관련하여 조합물의 약동학적 영향을 측정하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 본 발명에 따른 치료가 유익한 대상체를 선별할 수 있었다.
- <177> 따라서, 본 발명의 한 실시양태는 CYP3A4의 억제제와 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또다른 실시양태는 이소자임 3A4 ("CYP3A4"), 이소자임 2C19 ("CYP2C19"), 이소자임 2D6 ("CYP2D6"), 이소자임 1A2 ("CYP1A2"), 이소자임 2C9 ("CYP2C9") 또는 이소자임 2E1 ("CYP2E1")의 억제제를 투여하는 방법을 제공한다.
- <178> 알려져 있는 바와 같이, CYP3A4 활성은 인간에서 널리 관찰된다. 따라서, 이소자임 3A4의 억제와 관련된 본 발명의 실시양태는 광범위한 환자에게 적용될 수 있을 것으로 예상된다.
- <179> 따라서, 본 발명은 CYP 억제제를 본 발명의 화합물과 함께 동일한 투여 형태 또는 개별 투여 형태로 투여하는 방법을 제공한다.
- <180> 상기 기재된 바와 같이, 사용된 제2 약물 물질에 관한 일일 투여량은, 예를 들어 사용된 화합물, 수용자, 투여 방식 및 치료할 상태의 중증도에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 라미부딘은 100 mg의 일일 투여량으로 투여될 것이다. 폐결화된 인터페론은 2×10^6 내지 10×10^6 IU, 보다 바람직하게는 5×10^6 내지 10×10^6 IU, 가장 바람직하게는 8×10^6 내지 10×10^6 IU 범위의 총 주간 투여량으로 일주일에 1 내지 3회, 바람직하게는 일주일에 1회 비경구 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 제2 약물 물질의 유형이 다양하므로 그 양은 매우 다양할 수 있고, 상기 기재된 바와 같이 통상의 실험으로 결정될 수 있다.
- <181> C형 간염을 치료하기 위한 현행 표준 치료법은 폐결화된 인터페론 알파와 리바비린의 조합으로, 권장량은 peg인테페론 알파-2b $1.5 \mu\text{g/kg/wk}$ 또는 peg인테페론 알파-2a $180 \mu\text{g/wk}$ 이고, 여기에 유전자형 I 환자의 경우에는 48주 동안 1000 내지 1200 mg/일의 리바비린이, 유전자형 2/3 환자의 경우에는 24주 동안 800 mg/일의 리바비린이 추가된다.
- <182> 본 발명의 화합물 및 제2 약물 물질은 임의의 통상적인 경로, 특히 경장 경로, 예를 들어 경구 경로 (예를 들어, 마시는 액체, 정제 또는 캡슐의 형태) 또는 비경구 경로 (예를 들어, 주사용 액체 또는 현탁액제의 형태)로 투여될 수 있다.
- <183> 수용성 중합체에 대한 인터페론의 접합체는 특히 폴리알킬렌 옥시드 동중중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화된 폴리올, 이들의 공중합체 및 이들의 블록 공중합체에 대한 접합체를 포함한다. 폴리알킬렌 옥시드-기재의 중합체에 대한 대안으로, 효과적으로 비-항원성인 물질, 예컨대 텍스트란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐 알코올, 탄화수소-기재의 중합체 등이 사용될 수 있다. 이러한 인터페론-중합체 접합체는 미국 특허 제4,766,106호, 동 제4,917,888호, 유럽 특허 출원 제0 236 987호, 동 제0 510 356호 및 국제 출원 공개공보 제WO 95/13090호 (이들의 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 중합체 개질이 항원 반응을 충분히 감소시키므로, 외래 인터페론이 완전히 자기 유래의 것일 필요는 없다. 중합체 접합체를 제조하는 데 사용되는 인터페론은 포유동물 추출물, 예컨대 인간, 반추동물 또는 소 인터페론으로부터 제조될 수 있거나, 또는 재조합으로 생성될 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜에 대한 인터페론의 접합체 (폐결화된 인터페론으로도 알려져 있음)가 바람직하다.
- <184> 특히 바람직한 인터페론의 접합체는 폐결화된 α -인터페론, 예를 들어 폐결화된 인터페론- α -2a, 폐결화된 인터페론- α -2b; 폐결화된 컨센서스 인터페론 또는 폐결화된 정제된 인터페론- α 생성물이다. 폐결화된 인터페론- α -2a는, 예를 들어 유럽 특허 제593,868호 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있으며, 예를 들어 상표명 PEGASYS (등록상표) (호프만-라 로쉐(Hoffmann-La Roche))로 시판되고 있다. 폐결화된 인터페론- α -2b는, 예를 들어 유럽 특허 제975,369호 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있으며, 예를 들어 상표명 PEG-INTRON A (등록상표) (쉐링 플로(Schering Plough))로 시판되고 있다. 폐결화된 컨센서스 인터페론은 WO 96/11953 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 바람직한 폐결화된 α -인터페론은 폐결화된 인터페론- α -2a 및 폐결화된 인터페론- α -2b이다. 폐결화된 컨센서스 인터페론이 또한 바람직하다.
- <185> 다른 바람직한 제2 약물 물질로는 인터페론의 융합 단백질, 예를 들어 인터페론- α -2a, 인터페론- α -2b의 융합

단백질; 컨센서스 인터페론 또는 정제된 인터페론- α 생성물 (이들 각각은 또다른 단백질과 융합됨)을 들 수 있다. 특정한 바람직한 융합 단백질은 인터페론 (예를 들어, 인터페론- α -2b) 및 알부민 (미국 특허 제6,973,322호 및 국제 공개공보 W002/60071, W005/003296 및 W005/077042 (휴먼 게놈 사이언스즈(Human Genome Sciences))에 기재되어 있음)을 포함한다. 인간 알부민에 접합된 바람직한 인터페론은 알부페론(Albuferon, 휴먼 게놈 사이언스즈)이다.

- <186> 시클로필린에 강하게 결합하지만 면역억제성은 아닌 시클로스포린으로는 미국 특허 제5,767,069호 및 동 제 5,981,479호 (본원에 참고로 포함됨)에서 인용된 시클로스포린을 들 수 있다. [MeIle]⁴-시클로스포린이 바람직한 비-면역억제성 시클로스포린이다. 다른 특정한 시클로스포린 유도체가 W02006039668 (사이넥시스(Scynexis)) 및 W02006038088 (데비오팜 SA(Debiopharm SA)) (본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 시클로스포린은 복합 림프구 반응 (MLR)에서 시클로스포린 A 활성의 5% 이하, 바람직하게는 2% 이하의 활성을 갖는 경우에 비-면역억제성인 것으로 간주된다. 복합 림프구 반응은 문헌 [T. Meo in "Immunological Methods", L. Lefkovits and B. Peris, Eds., Academic Press, N.Y. pp. 227-239 (1979)]에 기재되어 있다. Balb/c 마우스 (암컷, 8-10주령)로부터의 비장 세포 (0.5×10^6 개)를 CBA 마우스 (암컷, 8-10주령)로부터의 방사선 조사된 (2000 rads) 또는 미토마이신 C 처리된 비장 세포 0.5×10^6 개와 함께 5일 동안 공동-인큐베이션한다. 방사선 조사된 동종이계 세포는 Balb/c 비장 세포에서 증식 반응을 유도하며, 이는 표지된 전구체의 DNA로의 혼입으로 측정할 수 있다. 자극 세포가 방사선 조사 (또는 미토마이신 C 처리)되기 때문에, 이들은 증식하면서 Balb/c 세포에 반응하지 않지만 이들의 항원성은 유지한다. MLR에서 시험 화합물에 대해 관찰된 IC₅₀을 대등한 실험에서 시클로스포린 A에 대해 관찰된 것과 비교한다. 또한, 비-면역억제성 시클로스포린은 CN 및 하류 NF-AT 경로를 억제하는 능력이 결여되어 있다. [MeIle]⁴-시클로스포린은 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 비-면역억제성 시클로필린-결합 시클로스포린이다.
- <187> 리바비린 (1- β -D-리보푸라노실-1-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드)은 상표명 비라졸(Virazole)로 시판되는 항성 비-인터페론-유도 광역 항바이러스 뉴클레오시드 유사체이다 (문헌 [The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989]). 미국 특허 제3,798,209호 및 RE29,835호 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨)는 리바비린을 개시 및 청구한다. 리바비린은 구아노신과 구조적으로 유사하며, 시험관내에서 플라비비리대를 비롯한 여러 DNA 및 RNA 바이러스에 대해 활성을 나타낸다 (문헌 [Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000]).
- <188> 다른 조합물로는 본 발명의 화합물과, 비-면역억제성 시클로필린-결합 시클로스포린, 미코페놀산, 그의 염 또는 전구약물, 및/또는 S1P 수용체 효능제 (예를 들어, FTY720)와의 조합물을 들 수 있다.
- <189> 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 제2 약물 물질의 추가 예로는 다음을 들 수 있다:
- <190> (1) 인터페론, 예컨대 인터페론 알파 2a 또는 2b 및 페길화된 (PEG) 인터페론 알파 2a 또는 2b, 예를 들어,
- <191> (a) 인트론-A (등록상표), 인터페론 알파-2b (쉐링 코포레이션(Schering Corporation, 미국 뉴저지주 케넬워쓰 소재));
- <192> (b) PEG-인트론 (등록상표), peg인터페론 알파-2b (쉐링 코포레이션);
- <193> (c) 로페론 (등록상표), 재조합 인터페론 알파-2a (호프만-라 로쉐);
- <194> (d) 페가시스 (등록상표), peg인터페론 알파-2a (호프만-라 로쉐);
- <195> (e) 베레포르(Berefor, 등록상표), 입수가 가능한 인터페론 알파 2 (베링거 인겔하임 파마슈티칼 인크.(Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., 미국 코네티컷주 릿지필드 소재));
- <196> (f) 수미페론(Sumiferon, 등록상표), 천연 알파 인터페론의 정제된 블렌드 (스미토모(Sumitomo, 일본 소재));
- <197> (g) 웰페론(Wellferon, 등록상표), 림포블라스토이드 인터페론 알파 n1 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline));
- <198> (h) 인페르젠(Infergen, 등록상표), 컨센서스 알파 인터페론 (인터뮌 파마슈티칼스 인크.(InterMune Pharmaceuticals, Inc., 미국 캘리포니아주 브리스번 소재));
- <199> (i) 알페론(Alferon, 등록상표), 천연 알파 인터페론의 혼합물 (인터페론 사이언스즈(Interferon Sciences) 및

퍼듀 프레드릭사(Purdue Frederick Co.), 미국 코네티컷주 소재);

<200> (j) 비라페론(Viraferon, 등록상표);

<201> (k) 컨센서스 알파 인터페론 (암젠, 인크.(Amgen, Inc., 미국 캘리포니아주 뉴버리 파크 소재)).

<202> 다른 형태의 인터페론으로는 인터페론 베타, 감마, 타우 및 오메가, 예컨대 세로노(Serono)의 레비프(Rebif) (인터페론 베타 1a), 비라젠(Viragen)의 옴니페론(Omniferon) (천연 인터페론), 아레스-세로노(Ares-Serono)의 REBIF (인터페론 베타-1a), 바이오메디슨즈(BioMedicines)의 오메가 인터페론; 아마릴로 바이오사이언시즈(Amarillo Biosciences)의 경구 인터페론 알파; 수용성 중합체 또는 인간 알부민에 접합된 인터페론, 예를 들어 알부페론(Albuferon) (휴먼 계놈 사이언시즈), 항바이러스제, 컨센서스 인터페론, 양 또는 소 인터페론-타우를 들 수 있다.

<203> 수용성 중합체에 대한 인터페론의 접합체는 특히 폴리알킬렌 옥시드 동중중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화된 폴리올, 이들의 공중합체 및 이들의 블록 공중합체에 대한 접합체를 포함한다. 폴리알킬렌 옥시드-기체의 중합체에 대한 대안으로, 효과적으로 비-항원성인 물질, 예컨대 텍스트란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐 알코올, 탄화수소-기체의 중합체 등이 사용될 수 있다. 중합체 개질이 항원 반응을 충분히 감소시키므로, 외래 인터페론이 완전하게 자기 유래의 것일 필요는 없다. 중합체 접합체를 제조하는 데 사용되는 인터페론은 포유동물 추출물, 예컨대 인간, 반추동물 또는 소 인터페론으로부터 제조될 수 있거나, 또는 재조합으로 생성될 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜에 대한 인터페론의 접합체 (폐결화된 인터페론으로도 알려져 있음)가 바람직하다.

<204> (2) 리바비린, 예컨대 리바비린 (1-베타-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사아미드) (밸리언트 파마슈티칼스 인크.(Valeant Pharmaceuticals, Inc., 미국 캘리포니아주 코스타 메사 소재)); 레벤톨(Rebetol, 등록상표) (쉐링 코포레이션) 및 코페구스(Copegus, 등록상표) (호프만-라 로쉐); 및 개발 중인 신규 리바비린 유사체 (예컨대, 밸리언트의 레보비린(Levovirin) 및 비라미딘(Viramidine)).

<205> (3) NS3/4A 융합 단백질 및 NS5A/5B 기질을 사용한 역상 HPLC 분석에서 관련 억제제를 나타낸 티아졸리딘 유도체 (문헌 [Sudo K. et al., Antiviral Research, 1996, 32, 9-18]), 특히 화합물 RD-1-6250 (알킬 장쇄로 치환된 융합 신나모일 잔기 포함), RD4 6205 및 RD4 6193.

<206> (4) 티아졸리딘 및 벤즈아닐리드 (문헌 [Kakiuchi N. et al. J. FEBS Letters 421, 217-220]; [Takeshita N. et al. Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246]에서 확인됨).

<207> (5) SDS-PAGE 및 자가방사기록 분석에서 스트렙토마이세스(*Streptomyces*) 종, Sch 68631 (문헌 [Chu M. et al., Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232]) 및 Sch 351633 (진균 페니실리움 그리세오햄(*Penicillium griseofulvum*)으로부터 단리됨)의 발효 배양 브로쓰로부터 단리된 프로테아제에 대한 활성을 보유하는 페난트렌퀴논 (섬광 근접 분석에서 활성이 입증됨, 문헌 [Chu M. et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952]).

<208> (6) 프로테아제 억제제; 예로는 기질-기체의 NS3 프로테아제 억제제 (문헌 [Attwood et al., Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998]; [Attwood et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273]; [Attwood et al, Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474]; [Tung et al. Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679]), 예컨대 알파케토아미드 및 히드라지노우레아를 들 수 있고, 천천자체에서 종결되는 억제제, 예컨대 보론산 또는 포스포네이트 (문헌 [Llinas-Brunet et al. Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734])가 조사되고 있다.

<209> 비-기질-기체의 NS3 프로테아제 억제제, 예컨대 2,4,6-트리히드록시-3-니트로-벤즈아미드 유도체 (문헌 [Sudo K. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238 643-647]; [Sudo K. et al. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186]), 예컨대 RD3-4082 및 RD3-4078 (RD3-4082는 아미드 상에서 14 탄소쇄로 치환되고, RD3-4078은 파라-페녹시페닐기를 포함함)이 또한 조사되고 있다.

<210> Sch 68631 (페난트렌퀴논)은 C형 간염 바이러스 프로테아제 억제제이다 (문헌 [Chu M et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996]). 동일 저자의 또다른 예에서, Sch 351633 (진균 페니실리움 그리에오햄으로부터 단리됨)은 프로테아제 억제제로 확인되었다 (문헌 [Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952]). C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 효소에 대한 나노몰 효력은 거대분자 에글린 c에

기초한 선택적인 억제제의 고안에 의해 달성되었다. 예글린 c (거머리로부터 단리됨)는 여러 세린 프로테아제, 예컨대 에스, 그리세우스(*S. griseus*) 프로테아제 A 및 B, ∇ -키모트립신, 키마제 및 서브틸리신의 효능있는 억제제이다 (문헌 [Qasim M.A. et al., Biochemistry 36:1598-1607, 1997]).

- <211> C형 간염 바이러스 치료용 프로테아제 억제제를 개시하고 있는 미국 특허로는, 예를 들어 C형 간염 바이러스 엔도펩티다제 2를 억제하기 위한 시스테인 프로테아제 억제제의 부류를 개시하고 있는 스프루스(Spruce) 등의 미국 특허 제6,004,933호 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 합성 억제제를 개시하고 있는 장(Zhang) 등의 미국 특허 제5,990,276호 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨); 레예스(Reyes) 등의 미국 특허 제5,538,865호 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)를 들 수 있다. C형 간염 바이러스의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서의 펩티드가 코바스 인터내셔널 인크.(Corvas International, Inc.)의 WO 02/008251, 및 셰링 코포레이션의 WO 02/08187 및 WO 02/008256 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. C형 간염 바이러스 억제제 트리펩티드는 베링거 인겔하임의 미국 특허 제6,534,523호, 동 제 6,410,531호 및 동 제6,420,380호, 및 브리스톨 마이어스 스쿼브(Bristol Myers Squibb)의 WO 02/060926 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. C형 간염 바이러스의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서의 디아릴 펩티드는 셰링 코포레이션의 WO 02/48172 (본원에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. C형 간염 바이러스의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서의 이미다졸리디논은 셰링 코포레이션의 WO 02/18198 및 브리스톨 마이어스 스쿼브의 WO 02/48157 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. 버텍스 파마슈티칼스(Vertex Pharmaceuticals)의 WO 98/17679 및 브리스톨 마이어스 스쿼브의 WO 02/48116 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨) 또한 C형 간염 바이러스 프로테아제 억제제를 개시하고 있다.
- <212> C형 간염 바이러스 NS3-4A 세린 프로테아제 억제제, 예컨대 베링거 인겔하임의 BILN 2061, 버텍스의 VX-950, 웨링-플로의 SCH 6/7 및 다른 화합물이 현재 전임상 개발 단계에 있다.
- <213> 기질-기체의 NS3 프로테아제 억제제, 예컨대 알파케토아미드 및 히드라지노우레아, 및 친전자체에서 종결되는 억제제, 예컨대 보론산 또는 포스포네이트; 비-기질-기체의 NS3 프로테아제 억제제, 예컨대 2,4,6-트리히드록시-3-니트로-벤즈아미드 유도체, 예컨대 RD3-4082 및 RD3-4078 (RD3-4082는 아미드 상에서 14 탄소쇄로 치환되고, RD3-4078은 파라-페녹시페닐기를 보유함); 및 Sch68631, 페난트렌퀴논, C형 간염 바이러스 프로테아제 억제제.
- <214> 진균 페니실리움 그리세오폴룸으로부터 단리된 Sch 351633은 프로테아제 억제제로 확인되었다. 예글린 c (거머리로부터 단리됨)는 여러 세린 프로테아제, 예컨대 에스, 그리세우스 프로테아제 A 및 B, α -키모트립신, 키마제 및 서브틸리신의 효능있는 억제제이다.
- <215> 미국 특허 제6004933호 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)는 C형 간염 바이러스 엔도펩티다제 2를 억제하는 시스테인 프로테아제 억제제 부류; C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 합성 억제제; C형 간염 바이러스 억제제 트리펩티드; 디아릴 펩티드, 예컨대 C형 간염 바이러스의 NS3 세린 프로테아제 억제제; C형 간염 바이러스의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서의 이미다졸리딘디온을 개시하고 있다.
- <216> 티아졸리딘 및 벤즈아닐리드. NS3/4A 융합 단백질 및 NS5A/5B 기질을 사용한 역상 HPLC 분석에서 관련 억제제를 나타낸 티아졸리딘 유도체, 특히 화합물 RD-16250 (알킬 장쇄로 치환된 융합된 신나모일 잔기 포함), RD4 6205 및 RD4 6193.
- <217> SDS-PAGE 및 자가방사기록법 분석에서 스트렙토마이세스 종, Sch68631 및 Sch351633 (진균 페니실리움 그리세오폴룸으로부터 단리됨)의 발효 배양 브로쓰로부터 단리된 프로테아제에 대한 활성을 보유하는 페난트렌퀴논 (섬광 근접 분석에서 활성이 입증됨).
- <218> (7) C형 간염 바이러스 NS5B RNA-의존성 RNA 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 비-뉴클레오시드 억제제, 예컨대 WO 2004/002422 A2 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 2'-C-메틸-3'-O-L-발린 에스테르 리보푸라노실 시티딘 (이데닉스(Idenix)), R803 (리겔(Rigel)), JTK-003 (재팬 타바코(Japan Tobacco)), HCV-086 (비로파마/와이어스(ViroPharma/Wyeth)) 및 현재 전임상 개발 단계의 다른 화합물;
- <219> 글리오톡신 및 천연 생성물 세룰레닌;
- <220> 2'-플루오로뉴클레오시드;
- <221> WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO 01/90121, WO 01/92282 및 미국 특허 제6,812,219호 (이들의 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 바와 같은 다른 뉴클레오시드 유사체.
- <222> 이데닉스 파마슈티칼스는 국제 공개공보 WO 01/90121 및 WO 01/92282 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에

서 플라비바이러스 (C형 간염 바이러스 포함) 및 페스티바이러스의 치료에 있어서의 분지된 뉴클레오시드의 용도를 개시하고 있다. 특히, 유효량의 생물학적으로 활성인 1', 2', 3' 또는 4'-분지된 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물을 단독으로 투여하거나 또는 임의로 제약상 허용가능한 담체 내에서 다른 항바이러스제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인간 및 다른 수용 동물에서 C형 간염 감염 (및 플라비바이러스 및 페스티바이러스 감염)을 치료하는 방법이 이데넥스 공개공보에 개시되어 있다. 특정한 바람직한 생물학적으로 활성인 1', 2', 3' 또는 4'-분지된 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드 (텔비부딘 (Telbivudine) 포함)가 미국 특허 제6,395,716호 및 동 제6,875,751호 (이들 각각은 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

- <223> C형 간염 바이러스를 치료하는 특정 뉴클레오시드 유사체의 용도를 개시하고 있는 다른 특허 출원으로는 PCTCA00/01316 (WO 01/32153; 2000년 11월 3일 출원) 및 PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; 2001년 2월 19일, 바이오캠 파마 인크.(BioChem Pharma, Inc.) (현재, 샤이어 바이오캠, 인크.(Shire Biochem, Inc.)) 출원); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; 2002년 1월 18일 출원) 및 PCT/US02/03086 (WO 02/057287; 2002년 1월 18일, 머크 앤드 코. 인크.(Merck & Co., Inc.) 출원), PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; 2001년 8월 21일 공개, 로쉐 출원), 및 PCT 공개공보 WO 01/79246 (2001년 4월 13일 출원), WO 02/32920 (2001년 10월 18일 출원) 및 WO 02/48165 (파마셋 리미티드(Pharmasset, Ltd.)) (이들의 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함됨)를 들 수 있다.
- <224> 에모리 유니버시티(Emory University)의 PCT 공개공보 WO 99/43691 (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨; 제목 "2'-Fluoronucleosides")은 C형 간염 바이러스를 치료하기 위한 특정 2'-플루오로뉴클레오시드의 용도를 개시하고 있다.
- <225> 엘드럽(Eldrup) 등 (문헌 [Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA)])은 C형 간염 바이러스의 억제에 있어서 2'-개질된 뉴클레오시드의 구조 활성 관련성을 기재하고 있다.
- <226> 배트(Bhat) 등 (문헌 [Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA); p A75])은 C형 간염 바이러스 RNA 복제의 가능한 억제체로서의 뉴클레오시드 유사체의 합성 및 약동학적 특성을 기재하고 있다. 저자는 2'-개질된 뉴클레오시드가 세포-기체의 레플리콘 분석에서 효능있는 억제 활성을 나타낸다고 보고한다.
- <227> 올센(Olsen) 등 (문헌 [Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga) p A76])은 또한 C형 간염 바이러스 RNA 복제에 대한 2'-개질된 뉴클레오시드의 효과를 기재하고 있다.
- <228> (8) 뉴클레오티드 폴리머라제 억제제 및 글리오톡신 (문헌 [Ferrari R. et al. Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654]), 및 천연 생물물 세룰레닌 (문헌 [Lohmann V. et al. Virology, 1998, 249, 108-118]).
- <229> (9) C형 간염 바이러스 NS3 헬리카제 억제제, 예컨대 비로파마(ViroPharma)의 VP_50406 및 벤틱스의 화합물. 다른 헬리카제 억제제 (문헌 [Diana G.D. et al., Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C, U.S. Patent No. 5,633,358] (그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); [Diana G.D. et al., Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554]).
- <230> (10) 바이러스의 5' 비-코딩 영역 (NCR)에서의 서열 신장부에 상보적인 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오티드 (S-ODN) (문헌 [Alt M. et al., Hepatology, 1995, 22, 707-717]), 또는 NCR의 3'-말단을 포함하는 뉴클레오티드 326-348 및 C형 간염 바이러스 RNA의 코어 코딩 영역에 위치한 뉴클레오티드 371-388 (문헌 [Alt M. et al., Archives of Virology, 1997, 142, 589-599]; [Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology, 199, 181, 251-257]); 예컨대 아이시스 파마/엘란(isis Pharm/Elan)의 ISIS 14803, 하이브리돈(Hybridon)의 안티센스, AVI 바이오파마의 안티센스.
- <231> (11) IRES-의존성 번역의 억제제 (문헌 [Ikeda N et al., Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Japanese Patent Pub. JP-08268890]; [Kai Y et al. Prevention and treatment of viral diseases, Japanese Patent Pub. JP-10101591]); 예컨대 아이시스 파마/엘란의 ISIS 14803, 아나디스(Anadys)

의 IRES 억제제, 이뮤솔(Immusol)의 IRES 억제제 (PTC 요법에 의해 표적화된 RNA 화학).

- <232> (12) 리보자임, 예컨대 뉴클레아제-내성 리보자임 (문헌 [Maccjak, D.J. et al., Hepatology 1999, 30, abstract 995]), 및 바버(Barber) 등의 미국 특허 제6,043,077호, 및 드레이퍼(Draper) 등의 미국 특허 제 5,869,253호 및 동 제5,610,054호 (이들의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 리보자임, 예를 들어 RPI의 HEPTAZYME.
- <233> (13) C형 간염 바이러스 게놈에 대해 지시된 siRNA.
- <234> (14) 임의의 다른 메카니즘의 C형 간염 바이러스 복제 억제제, 예컨대 비로파마/와이어스의 VP50406, 아킬리온, 애로우(Achillion, Arrow)로부터의 억제제.
- <235> (15) 바이러스 침입, 조립 및 성숙을 포함한 C형 간염 바이러스 생활사에서의 다른 표적의 억제제.
- <236> (16) 면역 조절제, 예컨대 IMPDH 억제제, 미코페놀산, 그의 염 또는 전구약물, 나트륨 미코페놀레이트 또는 미코페놀레이트 모페틸, 또는 메리메보딕(Merimebodib) (VX-497); 티모신 알파-1 (사이클론(SciClone)의 자닥신(Zadaxin)); 또는 SIP 수용체 효능제, 예를 들어 FTY720 또는 임의로 인산화된 그의 유사체.
- <237> (17) 항-섬유증제, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 이마티니브 (글리벡(Gleeevac)), 인데부스(Indevus)의 IP-501 및 인터문(InterMune)으로부터의 인터페론 감마 1b.
- <238> (18) 인터셀(InterCell), 에피문(Epimmune)/진코(Genecor), 메릭스(Merix), 트리펩(Tripep)의 치료 백신 (크론-백C(Chron-VacC)), 아반트(Avant)의 면역요법 (테라포어(Therapore)), 셀엑스시스(CellExSys)의 T 세포 요법, STL의 모노클로날 항체 XTL-002, 아나디스의 ANA 246 및 ANA 246,
- <239> (19) 다른 여러가지 화합물, 예컨대 1-아미노-알킬시클로헥산 (골드(Gold) 등의 미국 특허 제6,034,134호), 알킬 지질 (초키어(Chojkier) 등의 미국 특허 제5,922,757호), 비타민 E 및 다른 항산화제 (초키어 등의 미국 특허 제5,922,757호), 아만타딘, 담즙산 (오제키(Ozeki) 등의 미국 특허 제5,846,99964호), N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산 (다이나나(Diana) 등의 미국 특허 제5,830,905호), 벤젠디카르복시아미드 (다이나나 등의 미국 특허 제5,633,388호), 폴리아데닐산 유도체 (왕(Wang) 등의 미국 특허 제5,496,546호), 2'3'-디데옥시이노신 (야초안(Yarchoan) 등의 미국 특허 제5,026,687호), 벤즈이미다졸 (콜라시노(Colacino) 등의 미국 특허 제 5,891,874호), 식물 추출물 (티사이(Tsai) 등의 미국 특허 제5,837,257호, 오메르(Omer) 등의 미국 특허 제 5,725,859호, 및 미국 특허 제6,056,961호) 및 피페리딘 (다이나나 등의 미국 특허 제5,830,905호) (이들의 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함됨). 또한, 스쿠알렌, 텔비부딘, N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산, 벤젠디카르복시아미드, 폴리아데닐산 유도체, 글리코실화 억제제, 및 바이러스 감염에 의해 유발되는 세포 손상을 차단하는 비특이적 세포보호제.
- <240> (20) C형 간염 바이러스의 치료를 위해 최근 전임상 또는 임상 개발 단계에 있는 임의의 다른 화합물, 예컨대 인터류킨-10 (쉐링-플로), 엔도 랩스 솔베이(Endo Labs Solvay)의 아만타딘 (시메트렐(Symmetrel)), 아이던 파마(Idun Pharma)의 카스파제 억제제 IDN-6556, 키론(Chiron)의 HCV/MF59, NABI의 CIVACIR (C형 간염 면역 글로불린), 맥심(Maxim)의 CEPLANE (히스타민 디클로라이드), 아이던 파마의 IDN-6556, 툴라릭(Tularik)의 T67 (베타-튜불린 억제제), 이노제네틱스(Innogenetics)의 E2에 대해 지시된 치료 백신, 후지사와 헬라쓰케어(Fujisawa Helathcare)의 FK788, IdB1016 (실리포스(Siliphos), 경구 실리빈-포스파티딜 콜린 파이토솜), 트리메리스(Trimeris)의 융합 억제제, 임테크(Immtech)의 디케이션(Dication), 애슬론 메디컬(Aethlon Medical)의 헤모푸리파이어(hemopurifier), 유나이티드 테라퓨틱스(United Therapeutics)의 UT 231B.
- <241> (21) 아나디스에서 개발한 TIR7 (toll-유사 수용체)의 퓨린 뉴클레오시드 유사체 길항제, 예를 들어 이소토라빈(ANA245) 및 그의 전구약물 (ANA975) (유럽 출원 EP348446 및 EP636372, 국제 공개공보 W003/045968, W005/121162 및 W005/25583, 및 미국 특허 6/973322 (이들 각각은 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있음).
- <242> (21) 진랩스(GeneLabs)에서 개발하고, 국제 공개공보 W02004/108687, W02005/12288 및 W02006/076529 (이들 각각은 참고로 포함됨)에 기재된 비-뉴클레오시드 억제제.
- <243> (22) 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 제2 약물 물질 (예를 들어, 비-면역조절 또는 면역조절 화합물), 예컨대 WO 02/18369 (본원에 참고로 포함됨)에서 상술된 화합물 (이들로 한정되지는 않음).
- <244> 또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 또다른 항바이러스제, 바람직하게는 항-플라비비리드, 예를 들어 항-헵기 또는 항-C형 간염 바이러스 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 이러한 항바이러스

스제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 면역조절제, 예컨대 α , β 및 δ 인터페론, 폐길화 유도체화된 인터페론- α 화합물, 및 티모신; 다른 항바이러스제, 예컨대 리바비린, 아만타딘 및 텔비부딘; C형 간염 프로테아제의 다른 억제제 (NS2-NS3 억제제 및 NS3-NS4A 억제제); 플라비리대 (예를 들어, Deng 바이러스, C형 간염 바이러스) 생활사의 다른 표적의 억제제, 예컨대 헬리카제, 폴리머라제 및 메탈로프로테아제 억제제; 내부 리보솜 침입의 억제제; 광역 바이러스 억제제, 예컨대 IMPDH 억제제 (예를 들어, 미국 특허 제5,807,876호, 동 제 6,498,178호, 동 제6,344,465호, 동 제6,054,472호, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331의 화합물, 및 미코페놀산 및 그의 유도체, 예컨대 VX-497, VX-148 및/또는 VX-944 (이들로 한정되지는 않음)); 또는 이들의 임의의 조합을 들 수 있다.

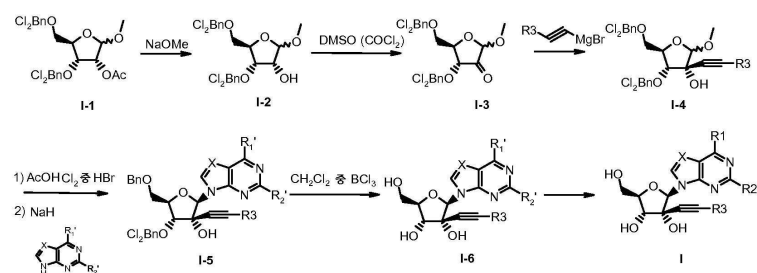
<245> 본 발명에 따른 조합물의 각각의 성분을 따로, 함께 또는 이들의 임의의 조합으로 투여할 수 있다. 당업자들에게 의해 인지되는 바와 같이, 인터페론의 투여량은 전형적으로 IU로 측정된다 (예를 들어, 약 4×10^6 IU 내지 약 12×10^6 IU). 각각의 성분은 하나 이상의 투여 형태로 투여될 수 있다. 각각의 투여 형태는 임의의 순서로 환자에게 투여될 수 있다.

<246> 본원에 개시된 임의의 하위-범위 (예를 들어, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6 및/또는 R7에 관한 하위 범위)는 본원에 개시된 임의의 다른 하위-범위와 조합하여 추가의 하위-범위를 만들 수 있다는 것을 알 것이다.

<247> 다음의 일반적인 방법을 이용하여 화학식 I 및 II의 화합물을 제조할 수 있다. 본 발명의 특정 화합물의 제법은 하기에 기재된 특정 실시예를 참고로 당업자에게 명백할 것이다. 임의의 특정 방법이 본원에서 구체적으로 기재되지 않는 한, 이는 통상의 또는 공지된 방식으로, 또는 공지된 방법과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

<248> 일반적인 절차 1

<249> 중간체 화합물 I-4를 일반적인 절차 1에 따라 제조할 수 있고, 이를 임의의 적합한 염기 잔기와 커플링하여 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다. 일반적인 절차 1은 출발 물질로서 (4-히드록실 및 5-히드록시메틸 치환기에) 이보호된 4-히드록실-5-히드록시메틸-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트, 예컨대 (3R,4R,5R)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트를 사용한다. 아세테이트기를 염기성 조건하에, 예를 들어 NaOMe 또는 또다른 적합한 염기 (예컨대, 나트륨 알콕사이드 또는 탄산칼륨)를 사용하여 제거한다. 임의의 적합한 산화제/산화 조건, 예컨대 스웨른(Swern) 산화, TEMPO 또는 데스-마틴 페리오디난을 사용하여 산화 단계를 수행함으로써 푸란-3-온을 수득할 수 있다. 적합한 그리나드 시약, 예컨대 알킬닐마그네슘 할라이드, 예를 들어 알킬닐마그네슘 브로마이드, 예컨대 에틸닐 마그네슘 브로마이드를 사용하거나, 또는 유기리튬 시약, 예컨대 알킬닐 리튬 시약, 예를 들어 에틸닐 리튬을 사용하여 알킬닐렌 잔기의 전환을 수행할 수 있다. 화합물 I-4를 임의의 적합한 염기 잔기, 예컨대 아데닌 또는 구아닌 유도체와 커플링할 수 있다 (여기서, X = N, CH 또는 CR4, R1' = 할로젠, NR5R6 또는 OR7, R2' = H, 할로젠 또는 NR5R6, 및 R3, R4, R5, R6 및 R7은 본원에서 정의된 바와 같음). 일부 예에서, X는 CH일 수 있다. 다른 예에서, X는 CR4일 수 있다. 일부 예에서, R4는 할로젠, 예를 들어 F 또는 I일 수 있다. 다른 예에서, R4는 알킬닐, 예를 들어 에틸닐일 수 있다. 일부 예에서, R1'은 할로젠, 예를 들어 Cl일 수 있다. 다른 예에서, R1'은 아미노 또는 알콕시, 예를 들어 메톡시일 수 있다. 일부 예에서, R2'는 H일 수 있다. 염기/염기 유사체의 다른 예로는, 예를 들어 4-클로로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘, 4-클로로-5-플루오로-피콜로[2,3-d]피리미딘, 4-클로로-5-요오도-피콜로[2,3-d]피리미딘, 7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일-이소인돌-1,3-디온 및 4-클로로-5-아세틸렌-피콜로[2,3-d]피리미딘을 들 수 있다. 적합한 루이스산, 예컨대 BCl₃을 사용하여 보호기를 제거함으로써 목적하는 뉴클레오사이드 유사체를 제공할 수 있다.



<250> R1, R2 및 R3은 본원에서 정의된 바와 같음.

<251> 일반적인 절차 1, 단계 1: (3R,4S,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트

라히드로푸란-3-올 (I-2)

- <252> MeOH (150 ml) 중 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로-벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세이트 I-1 (10 g, 19.1 mmol)의 용액에 MeOH (5.37 ml, 28.6 mmol, 1.5 당량) 중 30% NaOMe 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트 (180 ml)에 용해하고, 1 N HCl 용액 및 포화 염수로 세척하고, 건조하고 (무수 Na₂SO₄), 농축하여 (3R,4S,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 I-2를 황색 오일로 수득한다. 수득한 조질의 화합물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용한다.
- <253> 일반적인 절차 1, 단계 2: (4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-디히드로푸란-3-온 (I-3)
- <254> -78 °C에서 DCM (20 ml) 중 옥살릴 클로라이드 (2.15 ml, 25.1 mmol, 1.3 당량)의 냉각 용액에 DCM (30 ml) 중 DMSO (2.85 ml, 36.5 mmol, 1.9 당량)의 용액을 첨가하고, -78 °C에서 30분 동안 교반한다. 이어서, DCM (50 ml) 중 (3R,4S,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 I-2 (9.6 g, 18.8 mmol, 1 당량)의 용액을 서서히 첨가하고, -78 °C에서 약 2시간 동안 교반한다. 이 후, 트리에틸아민 (15.8 ml, 114 mmol, 6.0 당량)을 반응 혼합물에 첨가하고, 서서히 실온이 되게 하고, 1시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물 (100 mL) 및 DCM (50 ml)으로 희석한다. DCM 층을 분리하고, 1 N HCl 용액 및 포화 염수로 세척하고, 건조하고 (무수 Na₂SO₄), 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 70:30)로 정제하여 (4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-디히드로푸란-3-온 I-3을 담황색 오일로 수득한다.
- <255> 일반적인 절차 1, 단계 3: (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-3-에티닐-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 (I-4)
- <256> THF (137.5 ml, 68.5 mmol, 5 당량) 중 0.5 M 에티닐마그네슘 브로마이드 (R₃ = -H)의 냉각 (0 °C) 용액에 THF (15 ml) 중 (4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-디히드로푸란-3-온 I-3 (6.6 g, 13.7 mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하고, 동일한 온도에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각한 포화 NH₄Cl (50 ml)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 60 mL)로 추출한다. 유기층을 1 N HCl 용액 및 포화 염수로 세척하고, 건조하고 (무수 Na₂SO₄), 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 85 : 15)로 정제하여 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(3,5-디클로로벤질옥시)-3-에티닐-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 I-4를 황색 포움으로 수득한다.
- <257> 일반적인 절차 1, 단계 4: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로푸란-3-올 (I-5)
- <258> 건조 DCM (5 ml) 중 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-3-에티닐-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 I-4 (500 mg, 1 mmol, 1 당량)의 용액에 33% HBr-AcOH (0.88 mL, 5 mmol, 5 당량)의 용액을 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 진공하에 (1 mbar, 35 °C) 증발시켜 브롬화물 중간체를 진한 오일로 수득한다. 이어서, 건조 아세트니트릴 (10 ml)에 용해한다. 또다른 플라스크에서, 실온에서 0.5시간 동안 미리 교반한 아세트니트릴 (15 ml) 중 4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘 (R₁' = Cl, R₂' = H, X = CH) (153.0 mg, 1 mmol, 1 당량) 및 NaH (200 mg, 5 mmol, 5 당량)의 혼합물에 상기에서 수득한 브롬화물 중간체의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 (60 ml)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (무수 Na₂SO₄), 농축하여 진한 액체를 수득한다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 80 : 20)로 정제하여 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로푸란-3-올 I-5를 담황색 고체로 수득한다.
- <259> 일반적인 절차 1, 단계 5: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (I-6)
- <260> 건조 DCM (20 ml) 중 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로푸란-3-올 I-5 (150 mg, 0.24 mmol, 1 당량)의 냉각 (-78 °C) 용액에 DCM (2.4 ml, 2.4 mmol, 10 당량) 중 BCl₃의 1 M 용액을 적가하고, -78 °C에서 약 5시간 동안 교반

한다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 MeOH (15 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반한다. 용매를 증발시키고, 실리카겔 (4 mL)과 함께 건조하고, 실리카겔 상의 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM : 메탄올 = 90 : 10)로 정제하여 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 I-6을 갈색 포움으로 수득한다.

<261> 일반적인 절차 1, 단계 6: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (I)

<262> 유리 압력 튜브 내 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 I-6 (96 mg, 0.31 mmol, 1 당량) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{R}_1 = \text{NH}_2$) (물 중 28-30% 암모니아 10 mL)의 혼합물을 100 °C에서 5시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 농축 건조하고, 30분 동안 물 중 아세트니트릴 0% 내지 35%의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제한다. 순수한 분획을 합하고, 동결 건조하여 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 ($\text{X} = \text{CH}$, $\text{R}_1 = \text{NH}_2$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$) I을 담황색 포움으로 수득한다.

<263> 일반적인 절차 2: (4-히드록실 및 5-히드록시메틸 치환기에서) 이보호된 중간체 (3R,4R,5R)-3-알킬닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-2,3,4-트리올 (II-1)의 제조

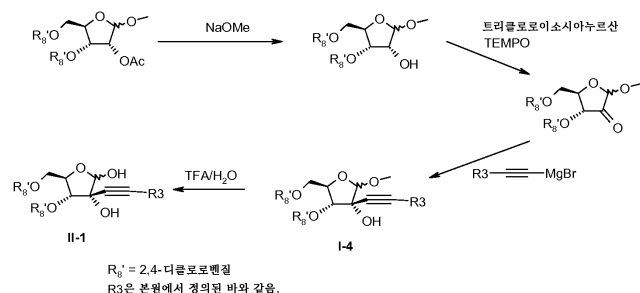
<264> 중간체 화합물 II-1을 하기 기재된 일반적인 절차 2a, 2b 또는 2c에 따라 제조할 수 있다.

<265> 일반적인 절차 2a는 출발 물질로서 (4-히드록실 및 5-히드록시메틸 치환기에서) 이보호된 4-히드록실-5-히드록시메틸-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트, 예컨대 (3R,4R,5R)-4-(2,4-디클로로로벤질옥시)-5-(2,4-디클로로로벤질옥시메틸)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트를 사용한다. 아세테이트기를 염기성 조건하에, 예를 들어 NaOMe 또는 또다른 적합한 염기 (예컨대, 나트륨 알콕사이드 또는 탄산칼륨 등)를 사용하여 제거한다. 임의의 적합한 산화제/산화 조건, 예컨대 스웨른 산화, TEMPO 또는 데스-마틴 페리오디난을 사용하여 산화 단계를 수행함으로써 푸란-3-온을 수득할 수 있다. 적합한 그리나드 시약, 예컨대 알킬닐마그네슘 할라이드, 예를 들어 알킬닐마그네슘 브로마이드, 예컨대 에틸닐 마그네슘 브로마이드를 사용하거나, 또는 유기리튬 시약, 예컨대 알킬닐 리튬 시약, 예를 들어 에틸닐 리튬을 사용하여 알킬닐렌 잔기로의 전환을 수행할 수 있다.

<266> 일반적인 절차 2b는 출발 물질로서 (2-히드록실, 4-히드록실 및 5-히드록시메틸 치환기에서) 삼보호된 테트라히드로푸란-3-올, 예컨대 1,3,5-트리-O-벤조일- α -D-리보푸라노스를 사용한다. 임의의 적합한 산화제/산화 조건, 예컨대 TEMPO, 데스-마틴 페리오디난, 스웨른 산화를 이용하여 산화 단계를 수행함으로써 푸란-3-온을 수득할 수 있다. 적합한 그리나드 시약, 예컨대 알킬닐마그네슘 할라이드, 예를 들어 알킬닐마그네슘 브로마이드, 예컨대 에틸닐 마그네슘 브로마이드를 사용하거나, 또는 유기리튬 시약, 예컨대 알킬닐 리튬 시약, 예를 들어 에틸닐 리튬을 사용하여 일반적인 절차 2a에 기재된 바와 같이 알킬닐렌 잔기로의 전환을 수행할 수 있다. $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ 를 사용하는 염기성 조건하에 2-보호기의 선택적 제거를 수행할 수 있다.

<267> 일반적인 절차 2c에 따라, 시판되는 디아세톤-D-글루코스를 출발 물질로 사용할 수 있다. 임의의 적합한 산화제/산화 조건, 예컨대 TEMPO, 데스-마틴 페리오디난, 스웨른 산화를 이용하여 산화 단계를 수행함으로써 푸란-4-온을 수득할 수 있다. 적합한 그리나드 시약, 예컨대 알킬닐마그네슘 할라이드, 예를 들어 알킬닐마그네슘 브로마이드, 예컨대 에틸닐 마그네슘 브로마이드를 사용하거나, 또는 유기리튬 시약, 예컨대 알킬닐 리튬 시약, 예를 들어 에틸닐 리튬을 사용하여 일반적인 절차 2a 및 2b에 기재된 바와 같이 알킬닐렌 잔기로의 전환을 수행할 수 있다. 임의의 적합한 시약, 예컨대 2,5-디클로로벤질 브로마이드, 2,4-디클로로벤질 브로마이드, 알릴 할라이드 또는 실릴 할라이드를 사용하여 3-히드록실기를 보호할 수 있다. 유사하게, 임의의 적합한 시약, 예컨대 벤조일 할라이드, 톨루오일 할라이드 등을 사용하여 4-히드록시 및 5-히드록시메틸 치환기 상의 히드록실기를 보호할 수 있다.

<268> 일반적인 절차 2a



<269> 일반적인 절차 2a, 단계 1: (3R,4S,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올

<271> MeOH (150 mL) 중 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 (10 g, 19.1 mmol)에 MeOH (5.37 mL, 28.6 mmol) 중 30% NaOMe의 용액을 첨가하고, 반응물을 20 °C에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축하고, IPAC (100 mL)에 용해하고, 1 N HCl 용액 (50 mL) 및 물 (50 mL)로 세척하고, 농축하여 (3R,4S,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올을 황색 오일로 수득한다. 수득한 조 화합물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용한다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.43 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 2.1, 4.0 Hz, 1H), 7.21-7.10 (dd, J=2.1, 4.0Hz, 1H), 4.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77(d, J=13.4Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.4Hz, 1H); 4.60 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.25 (q, J=4.0Hz, 1H), 4.19 (dd, J=6.8, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=6.9,7.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J=10.5Hz, 2H), 3.48 (s, 3H);
¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 134.2, 134.1, 133.9, 133.5, 133.4, 129.9, 129.8, 129.1, 129.08, 127.11, 127.08, 102.8, 81.6, 77.4, 72.0, 70.8, 70.0, 69.5, 55.6 (1개의 탄소가 중첩됨); ESI-MS: C₂₀H₂₀Cl₄O₅에 대한 계산치 (M+NH₄⁺, 480.0); 실측치: 498.0.

<273> 일반적인 절차 2a, 단계 2: (4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-디히드로푸란-3-온

<274> 빙조에서 무수 CH₂Cl₂ (70 mL) 및 트리클로로이소시아누르산 (4.88 g, 21 mmol) 중 (3R,4S,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 (9.20 g, 19.08 mmol)의 용액에 TEMPO (160 mg, 0.95 mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물이 황색 현탁액으로 변하고, 이를 20 °C에서 1시간 동안 교반한다. HPLC로 반응이 완료되었는지 측정하고, 여과한다. 용매를 증발시키고, 톨루엔 (100 mL)을 첨가한다. 유기상을 포화 NaHCO₃ 용액 (50 mL) 및 HCl 수용액 (1 N, 50 mL)으로 세척한다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 여과하고 농축하여 (4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-디히드로푸란-3-온을 담녹색 오일로 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용한다.

<275> 일반적인 절차 2a, 단계 3: (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-3-에티닐-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 (I-4)

<276> 건조 THF (20 mL) 중 (4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-디히드로푸란-3-온 (9.16 g, 19.07 mmol)의 냉각 (-20 °C) 용액에 THF (57.2 mL, 28.6 mmol) 중 0.5 M 알킬닐마그네슘 브로마이드 (예를 들어, R₃이 H인 경우, 알킬닐마그네슘 브로마이드는 에틸닐마그네슘 브로마이드임)의 용액을 적가한다. 황색 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl (50 mL)로 키텅하고, IPAC (2 x 70 mL)로 추출한다. 유기층을 물 (50 mL)로 세척하고, 농축하여 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-3-에티닐-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 (I-4) (R₃ = H)을 암적색 오일로 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용한다.

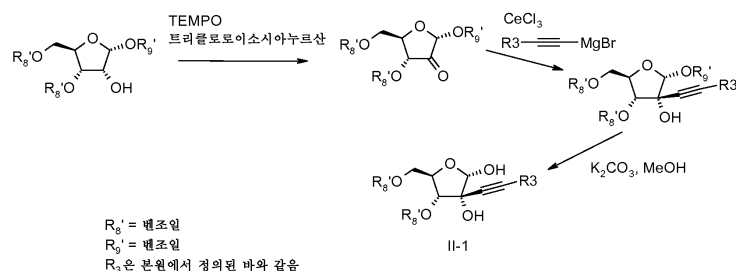
<277> 일반적인 절차 2a, 단계 4: (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-3-에티닐-테트라히드로푸란-2,3-디올

<278> TFA 및 물 (30 mL:1.5 mL) 중 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-3-에티닐-

2-메톡시-테트라히드로푸란-3-올 (I-4) (9.65 g, 19.08 mmol)의 용액을 55 °C로 가열한다. 적색 용액이 흑색 용액으로 변하고, 이를 동일한 온도에서 24시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고, DCM (70 mL)으로 회석한다. 유기층을 포화 Na₂CO₃ (50 mL), 물 (50 mL)로 세척하고, 농축하여 흑색 오일을 수득한다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헵탄:EA 2:1)로 정제하여 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로-벤질옥시)-3-에티닐-테트라히드로푸란-2,3-디올을 적색 오일로 수득한다 (2종의 아노머의 혼합물, NMR 분석 및 HPLC 분석에 기초하여 약 1.4:1).

ESI-MS: C₂₁H₁₆Cl₄O₅에 대한 계산치 (M+NH₄⁺, 490.0); 실측치: 508.0.

일반적인 절차 2b



일반적인 절차 2b, 단계 1: (2R,3R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-디히드로푸란-3-온

1,3,5-트리-O-벤조일-α-D-리보푸라노스 (10.0 g, 21.62 mmol, 1.0 당량)를 디클로로메탄 (60 ml)에 용해하고, 얼음하에 냉각한다. 트리클로로이소시아누르산 (5.52 g, 23.80 mmol, 1.1 당량)을 첨가한 후, 촉매량의 TEMPO를 첨가한다. 빙조를 제거한 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 셀라이트(Celite, 등록상표) 상에서 여과한다. 유기상을 포화 Na₂CO₃ 수용액, 및 이어서 1 N HCl 및 염수로 세척한다. 유기층을 건조하고 (MgSO₄), 용매를 증발시켜 (2R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-디히드로푸란-3-온을 백색 포움으로 수득한다.

¹H-NMR (400MHz,

CDCl₃): δ 8.13-8.01 (m, 6H), 7.65-7.37 (m, 9H), 6.20 (d, 1H, J = 1.2Hz), 5.88 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.8Hz), 5.05 (m, 1H, J = 1.2Hz, 4Hz, 8.8Hz), 4.84 (dd, 1H, J = 4Hz, 12.4Hz), 4.65 (dd, 1H, J = 4Hz, 12.4Hz).

일반적인 절차 2b, 단계 2: (2R,3R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-3-에티닐-테트라히드로푸란-3-올

N₂하에 건조된 3-구 플라스크를 CeCl₃ (23.6 g, 95.48 mmol, 4.4 당량) 및 THF (100 ml)로 충전하고, -50 °C로 냉각한다. 1 M 에티닐마그네슘 브로마이드 (186.8 ml, 93.4 mmol, 4.3 당량)를 20분에 걸쳐 첨가한다. 현탁액을 -50 °C에서 1.5시간 동안 교반한다. THF (80 ml) 중 (2R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-디히드로푸란-3-온 (10.0 g, 21.7 mmol, 1.0 당량)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가한다. 첨가 후, 현탁액을 -50 °C에서 4시간 동안 교반한다. 반응물을 포화 NH₄Cl (200 ml)로 토크한다. 주위 온도로 가온한 후, 반응 혼합물을 여과하고, CH₂Cl₂ (200 ml x 3)로 추출한다. 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 포움 (2R,3R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-3-에티닐-테트라히드로푸란-3-올을 수득한다.

¹H-NMR

(400MHz, CDCl₃): δ 8.05-8.01 (m, 6H), 7.65-7.37 (m, 9H), 6.59 (s, 1H), 5.53 (d, 1H, J = 2.8Hz), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.70 (dd, 1H, J = 5.2Hz, 12Hz), 4.65 (dd, 1H, J = 6Hz, 12Hz), 3.02 (bs, 1H), 2.65 (s, 1H).

별법으로, 반응 온도가 -30 °C이고, 반응 시간이 3시간이라는 점을 제외하고는 단계 2에 기재된 바와 동일한 절차를 이용하고, (2R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-디히드로푸란-3-온 (1.0 g, 2.17 mmol, 1.0 당량), 1 M 에티닐마그네슘 브로마이드 (13 ml, 6.51 mmol, 3 당량), CeCl₃ (1.77 g, 7.16 mmol, 3.3 당량) 및 THF (18 ml)를 사용하여 (2R,3R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-3-에티닐-테트라히드로푸란-3-올을 수득한다.

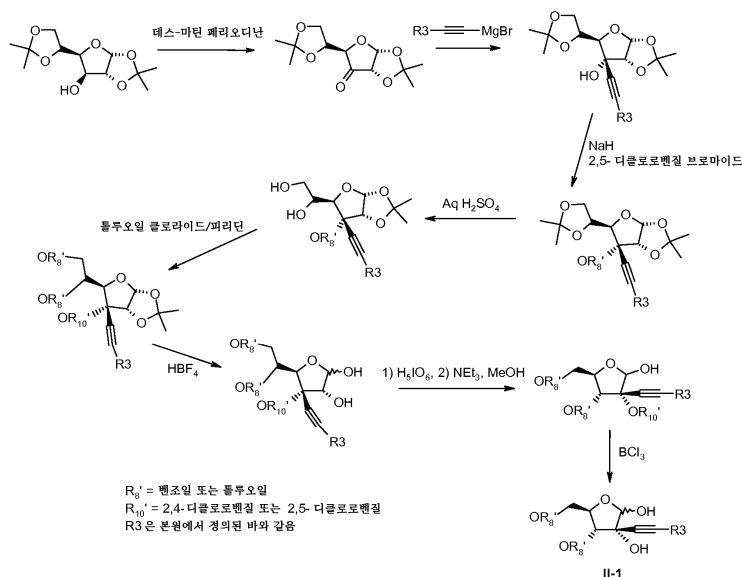
<289> 일반적인 절차 2b, 단계 3: (2R,3R,4R,5R)-4-벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-3-에티닐-테트라히드로푸란-2,3-디올
 <290> 중간체 (2R,3R,4R,5R)-2,4-디벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-3-에티닐-테트라히드로-푸란-3-올 (2.048 g, 4.21 mmol, 1.0 당량)을 메탄올 (10 ml) 및 THF (10 ml)에 용해한다. K_2CO_3 (176 mg, 1.26 mmol, 0.3 당량)을 첨가한다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 실리카겔 상에서 여과하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2R,3R,4R,5R)-4-벤조일옥시-5-벤조일옥시메틸-3-에티닐-테트라히드로푸란-2,3-디올을 포움으로 수득한다.

¹H-NMR

(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.06-7.96 (m, 4H), 7.54-7.26 (m, 6H), 5.88 (d, 0.26H, J = 6.4Hz), 5.54 (s, 0.72H), 5.53 (d, 0.72H, J = 5.2Hz), 5.41 (s, 0.28H), 5.28 (bs, 1H), 4.67-4.49 (m, 3H), 4.22 (bs, 1H), 2.67 (s, 0.26H), 2.59 (s, 0.71H); ¹³C-NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 166.74, 166.61, 165.74, 165.66, 133.79, 133.71, 133.52, 133.33, 133.24, 130.11, 130.05, 130.02, 129.89, 129.81, 129.44, 129.41, 128.86, 128.75, 128.57, 128.41, 128.36, 81.87, 80.07, 79.23, 77.89, 77.21, 76.61, 76.39, 75.77, 75.58, 72.83, 65.29, 64.26.

<291>

<292> 일반적인 절차 2c



<293>

<294> 일반적인 절차 2c, 단계 1: 1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴- α -D-리보헥소푸란-3-올로스

<295> 디아세톤-D-글루코스 (2.0 g, 6.9 mmol)를 CH_2Cl_2 (40 ml)에 용해한다. 테스-마틴 페리오디난 (7.5 g, 13.8 mmol, 2.0 당량)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반한다. 이어서, 10% $Na_2S_2O_3$ 용액 (20 ml) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 ml)을 첨가하고, 유기층이 투명 용액으로 변할 때까지 반응물을 15분 동안 교반한다. 또다른 40 ml의 CH_2Cl_2 를 첨가하고, CH_2Cl_2 층을 분리하고, $NaHCO_3$ 용액 (20 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 조질의 중간체 1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴- α -D-리보헥소푸란-3-올로스를 수득한다. 조질의 중간체 1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴- α -D-리보헥소푸란-3-올로스를 톨루엔 (2 x 25 ml)과 함께 공비 증류하고, 톨루엔 (20 ml)에 용해하고, 다음 단계에서 사용한다.

<296> 일반적인 절차 2c, 단계 2: 1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴-3-C-에티닐- α -D-알로푸라노스

<297> 톨루엔 (20 ml) 중 중간체 1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴- α -D-리보헥소푸란-3-올로스 (1.82 g, 6.9 mmol, 1 당량)를 0 °C로 냉각한 후, THF 용액 (55.2 ml, 27.6 mmol, 4 당량) 중 0.5 M 에틸MgBr을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응물을 10% NH_4Cl 용액 (40 ml)으로 켄칭하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 수성상 사이에 분배한다. 수성상을 에틸 아세테이트 (3 x 20 ml)로 추가 추출하고, 합한 에틸 아세테이트를 염수 (40 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축 건조하여 조질의 중간체 1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴-3-C-에티닐- α -D-알로푸라노스를 황색 포움으로 수득한다.

- <298> 일반적인 절차 2c, 단계 3: 3-C-에티닐-1,2:5,6-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)- α -D-알로푸라노스
- <299> 중간체 1,2:5,6-디-O-이소프로필리덴-3-C-에티닐- α -D-알로푸라노스 (2.84 g, 10 mmol)를 DMF (15 ml)에 용해하고, 얼음하에 냉각한다. NaH (오일 중 60% 분산액으로서 600 mg, 15 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응물을 2분 동안 교반한 후, 2,5-디클로로벤질 브로마이드 (3.6 g, 15 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트 (120 ml)를 첨가하고, 1 N HCl (3 x 25 ml), 염수 (2 x 25 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축 건조하여 조질의 중간체 3-C-에티닐-1,2:5,6-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)- α -D-알로푸라노스를 미황색 오일로 수득한다.
- <300> 일반적인 절차 2c, 단계 4: 3-C-에티닐-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)- α -D-알로푸라노스
- <301> 조질의 중간체 3-C-에티닐-1,2:5,6-비스-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)- α -D-알로푸라노스 (5.91 g, 10 mmol)를 아세트니트릴 (50 ml)에 용해한다. 5 vol%의 H_2SO_4 용액 (12 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. NaOAc 용액 (0.1 M, 20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 진공하에 증발시킨다. 용액 잔류물에 에틸 아세테이트 (120 ml)를 첨가한다. 에틸 아세테이트 층을 포화 NaHCO_3 용액 (2 x 25 ml), 염수 (2 x 25 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 조질의 중간체 3-C-에티닐-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)- α -D-알로푸라노스를 수득한다.
- <302> 일반적인 절차 2c, 단계 5: 3-C-에티닐-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)-5,6-비스(4-메틸벤조에이트)- α -D-알로푸라노스-디벤조에이트
- <303> 조질의 중간체 3-C-에티닐-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)- α -D-알로푸라노스 (5.6 g, 10 mmol)를 아세트니트릴 (30 ml)에 용해한다. 피리딘 (7.9 ml, 100 mmol, 10 당량), 및 이어서 p-톨루오일 클로라이드 (3.11 ml, 30 mmol, 3 당량)를 첨가한다. 반응물을 55 °C에서 3시간 동안 교반하고, 진공하에 농축한다. 에틸 아세테이트 (120 ml)를 첨가하고, 1 N HCl 용액 (3 x 25 ml), 염수 (2 x 25 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축 건조하여 조질의 중간체 3-C-에티닐-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)-5,6-비스(4-메틸벤조에이트)- α -D-알로푸라노스를 오일로 수득한다.
- <304> 일반적인 절차 2c, 단계 6: 3-C-에티닐-3-O-(2,5-디클로로벤질)-5,6-비스(4-메틸벤조에이트)-D-알로스
- <305> 조질의 중간체 3-C-에티닐-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)-3-O-(2,5-디클로로벤질)-비스(4-메틸벤조에이트)- α -D-알로푸라노스 (7.4 g, 10 mmol)를 아세트니트릴 (35 ml)에 용해하고, 7 ml의 H_2O 로 희석한 H_2O 중 50% HBF_4 용액 (6.3 ml, 50 mmol, 5 당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트 (200 ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 포화 NaHCO_3 용액 (2 x 30 ml), 1 N HCl 용액 (2 x 30 ml), 염수 (2 x 30 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 70 : 30)로 정제하여 3-C-에티닐-3-O-(2,5-디클로로벤질)-5,6-비스(4-메틸벤조에이트)-D-알로스를 백색 포움으로 수득한다 (4.41 g, 7.36 mmol, 4 단계에 걸쳐 73.6%).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.92-7.80
(m, 4H), 7.38 (d, 0.79H, J = 2.4 Hz), 7.34 (d, 0.23H, J = 2.1 Hz), 7.30-7.09 (m, 6H), 5.84-5.60 (m, 1H), 5.51 (d, 0.76H, J = 3.9 Hz), 5.40 (d, 0.22 H, J = 1.5 Hz), 4.94-4.50 (m, 5H), 4.29 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 2.87 (s, 0.23H), 2.80 (s, 0.76H), 2.34 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 166.71, 166.59, 165.66, 165.63, 144.08, 143.88, 136.59, 136.41, 133.01, 132.98, 131.59, 131.25, 130.61, 130.48, 129.97, 129.91, 129.75, 129.45, 129.30, 129.26, 129.22, 127.16, 127.06, 102.76, 96.78, 81.53, 81.25, 80.91, 80.83, 80.67, 80.55, 80.21, 77.83, 77.74, 76.81, 76.70, 72.10, 71.24, 65.67, 65.61, 64.07, 63.84, 21.80, 21.78.
- <306>
- <307> 일반적인 절차 2c, 단계 7: 2-C-에티닐-2-O-(2,5-디클로로벤질)-3,5-비스(4-메틸벤조에이트)-D-리보스
- <308> 중간체 3-C-에티닐-3-O-(2,5-디클로로벤질)-5,6-비스(4-메틸벤조에이트)-D-알로스 (2.20 g, 3.67 mmol)를 아세트니트릴 (20 ml)에 용해하고, 0 °C로 냉각한다. H_2O (5.0 ml) 중 과요오드산 (1.25 g, 5.50 mmol, 1.5 당량)의 용액을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반한다. 이소프로필 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고, 포화 NaHCO_3

용액 (50 ml), 물 중 5% 나트륨 티오술파이트 용액 (30 ml), 염수 (30 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축 건조한다. MeOH (20 ml)를 오일 잔류물에 첨가하고, 0 °C로 냉각한다. 트리에틸아민 (1.09 ml, 7.84 mmol, 2.1 당량)을 첨가하고, 반응물을 4 °C에서 60시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트 (200 ml)를 첨가하고, 유기상을 1 N HCl 용액 (2 x 40 ml), 염수 (2 x 30 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 75: 25)로 정제하여 표제 화합물을 황색 페이스트로 수득한다.

¹H-NMR

(CDCl₃): δ 7.99-7.84 (m, 4H), 7.51 (d, 0.53H, J = 2.4 Hz), 7.33 (d, 0.43H, J = 2.4 Hz), 7.28-7.10 (m, 6H), 5.94 (d, 0.53H, J = 5.7 Hz), 5.73 (d, 0.43H, J = 4.2 Hz), 5.57(s, 0.45H), 5.46 (s, 0.53H), 4.98-4.85 (m, 2H), 4.80-4.54 (m, 3H), 2.81 (s, 0.48H), 2.80 (s, 0.40H), 2.44-2.34 (m, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 166.65, 166.47, 165.62, 165.44, 144.89, 144.73, 144.07, 144.05, 137.64, 136.75, 133.04, 130.82, 130.46, 130.24, 130.21, 130.10, 130.06, 129.60, 129.51, 129.29, 129.26, 129.06, 128.94, 128.60, 128.39, 127.14, 127.12, 126.31, 126.13, 100.36, 100.34, 81.54, 80.24, 80.07, 79.51, 78.64, 78.48, 76.89, 76.60, 76.45, 66.34, 65.38, 64.76, 64.25, 21.95, 21.88.

<309>

<310>

일반적인 절차 2c, 단계 8: (3R,4R,5R)-4-(4-메틸벤조일옥실)-5-(4-메틸벤조일옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로-푸란-2,3-디올

<311>

중간체 2-C-에티닐-2-O-(2,5-디클로로벤질)-3,5-비스(4-메틸벤조에이트)-D-리보스 (1.113 g, 1.95 mmol)를 CH₂Cl₂ (30 ml)에 용해하고, -35 °C로 냉각한다 (첨가된 아세트니트릴과 함께 o-크실렌 및 드라이아이스). CH₂Cl₂ 중 1 M BCl₃ 용액 (15.6 ml, 15.6 mmol, 8 당량)을 첨가하고, 혼합물을 -35 °C에서 3시간 동안 교반한다. 냉각한 메탄올 (10 ml), 및 이어서 KHCO₃ 분말 (3.9 g, 39.0 mmol, 20 당량)을 반응물에 첨가한다. 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과한다. CH₂Cl₂ (30 ml) 및 1 N HCl 용액 (20 ml)을 첨가하고, 두 층을 분할한다. 수성층을 CH₂Cl₂ (20 ml)로 추가 추출한다. 합한 CH₂Cl₂ 용액을 염수 (15 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 70: 30)로 정제하여 (3R,4R,5R)-4-(4-메틸벤조일옥실)-5-(4-메틸벤조일옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로푸란-2,3-디올을 백색 포움으로 수득한다. 출발 물질을 회수할 수 있다.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.96-7.84 (m, 4H), 7.28-7.10 (m, 4H), 5.80-5.30 (m, 2H), 4.70-4.45 (m, 3H), 2.67 (s, 0.16H), 2.59 (s, 0.63H), 2.44-2.34 (m, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 166.80, 166.61, 165.79, 165.67, 144.93, 144.78, 144.10, 144.07, 130.20, 130.08, 130.02, 129.50, 129.47, 129.26, 129.22, 127.02, 126.27, 101.73, 100.18, 81.85, 80.07, 79.57, 78.47, 76.75, 76.50, 76.13, 75.63, 73.07, 65.10, 64.16, 21.91, 21.84.

<312>

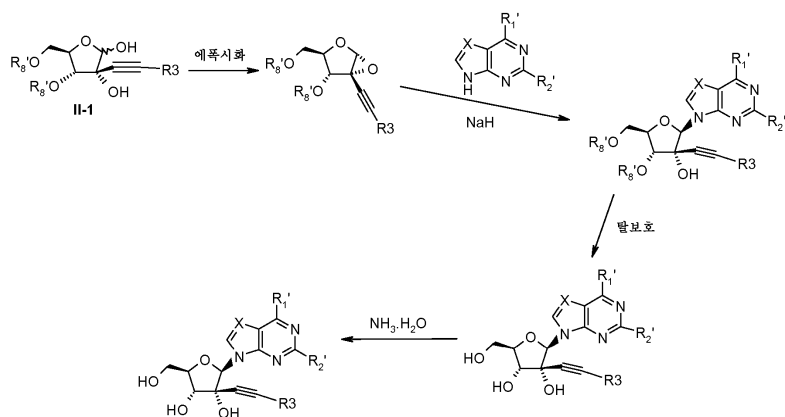
<313>

일반적인 절차 3: (4-히드록실 및 5-히드록시메틸 치환기에서) 이보호된 중간체 (3R,4R,5R)-3-알키닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-2,3,4-트리올 (II-1)로부터 본 발명의 화합물의 제조

<314>

화합물 II-1을 임의의 적합한 술포닐 클로라이드, 예컨대 Ms-Cl 또는 Ts-Cl, 또는 술포산 무수물, 예컨대 Ms-O-Ms 또는 Ts-O-Ts를 사용하여 에폭시드로 전환할 수 있다. 에폭시드를 적합한 염기 또는 염기 유사체와 커플링하여 뉴클레오시드 유사체를 수득한다. 일반적인 절차 3은 염기 유사체인 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 기재하고 있지만, 임의의 적합한 염기 잔기, 예컨대 아데닌 또는 구아닌 유사체를 사용할 수 있음을 알 것이다 (여기서, X = N, CH 또는 CR₄, R₁' = 할로젠, NR₅R₆ 또는 OR₇, R₂' = H, 할로젠 또는 NR₅R₆, 및 R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 본원에서 정의된 바와 같음). 일부 예에서, X는 CH일 수 있다. 다른 예에서, X는 CR₄일 수 있다. 일부 예에서, R₄는 할로젠, 예를 들어 F 또는 I일 수 있다. 다른 예에서, R₄는 알키닐, 예를 들어 에티닐일 수 있다. 일부 예에서, R₁'은 할로젠, 예를 들어 Cl일 수 있다. 다른 예에서, R₁'은 아미노 또는 알콕시, 예를 들어 메톡시일 수 있다. 일부 예에서, R₂'는 H일 수 있다. 염기/염기 유사체의 다른 예로는 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-d]피리미딘, 4-클로로-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일-이소인돌-1,3-디온 및 4-클로로-5-아세틸렌-피롤로[2,3-d]피리미딘을 들 수 있다. 임의의 적합한 시약, 예컨대 적합한 염기, 예를 들어 NaH를 사용하여 커플링 단계를 수행할 수 있다. 보호기 R₈'은 임의의 적합한 보호기, 예를 들어 2,4-디클로로벤질 또는 2,5-디클로로벤질, 톨루오일, 벤조일 또는 벤질일 수 있다. 이들은 적합한 시약, 예를 들어 BCl₃ 또는 적합한 염기, 예를 들어 나트륨 메톡시드를 사

용하여 제거할 수 있다.



R₆' = 2,4-디플로로벤질, 플루오릴, 벤조일 또는 벤질
 X = N, CH 또는 CR₄
 R₁' = 할로겐, NR₅R₆ 또는 OR₇
 R₂' = H, 할로겐 또는 NR₅R₆
 R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 본원에서 정의된 바와 같음

일반적인 절차 3, 단계 1: 1,2-안히드로-2-C-에티닐-3,5-비스(4-메틸벤조일)-α-D-리보푸라노스

중간체 (3R,4R,5R)-4-(4-메틸벤조일옥실)-5-(4-메틸벤조일옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로-푸란-2,3-디올 (II-1) (304 mg, 0.74 mmol)을 CH₂Cl₂ (4 ml)에 용해한다. 트리에틸아민 (308.4 μL, 2.22 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 30 °C로 가열한다. CH₂Cl₂ (1 ml) 중 메탄술포닐 무수물 (167.6 mg, 0.96 mmol, 1.3 당량)의 용액을 10분에 걸쳐 적가한다. 반응물을 40 °C에서 2.5시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂ (50 ml)를 첨가한다. CH₂Cl₂ 용액을 H₂O (2 x 5 ml), 염수 (10 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축 건조하여 조질의 중간체 1,2-안히드로-2-C-에티닐-3,5-비스(4-메틸벤조일)-α-D-리보푸라노스를 수득한다.

일반적인 절차 3, 단계 2: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-(4-메틸벤조일옥시)-5-(4-메틸벤조일옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로푸란-3-올

4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (227.3 mg, 1.48 mmol, 2 당량)으로 충전된 건조 플라스크에 NaH (오일 중 60% 분산액으로서 59.2 mg, 1.48 mmol, 2 당량) 및 아세트니트릴 (4 ml)을 10분 동안 교반하면서 첨가한다. 아세트니트릴 (2 ml)에 용해된 조질의 중간체 1,2-안히드로-2-C-에티닐-3,5-비스(4-메틸벤조일)-α-D-리보푸라노스 (383 mg, 0.74 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 반응물을 50 °C에서 15시간 동안 가열한다. 1 N HCl 용액을 첨가하여 혼합물을 pH 7.0으로 중성화하고, 진공하에 증발시킨다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 잔류 용액에 첨가하고, 1 N HCl 용액 (8 ml), H₂O (8 ml), 염수 (10 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축 건조하여 조질의 중간체 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-(4-메틸벤조일옥시)-5-(4-메틸벤조일옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로-푸란-3-올 (434 mg)을 수득한다.

일반적인 절차 3, 단계 3: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올

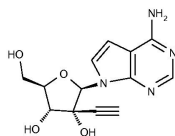
조질의 중간체 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-(4-메틸벤조일옥시)-5-(4-메틸벤조일옥시메틸)-3-에티닐-테트라히드로-푸란-3-올 (434 mg, 0.74 mmol)을 MeOH (5 ml) 및 CH₂Cl₂ (5 ml)에 용해한다. 메탄올 용액 (1.38 ml, 7.4 mmol, 10 당량) 중 30% 나트륨 메톡시드를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한다. 1 N HCl 용액을 첨가하여 혼합물을 pH 7.0으로 중성화하고, 진공하에 증발 건조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ : MeOH = 92 : 8)로 정제하여 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올을 수득한다.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.51(d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.20-3.75 (m, 3H), 2.51 (s, 1H). ESI-MS: C₁₃H₁₂CIN₃O₄에 대한 계산치 (309.05); 실험치: 310.3.

- <323> 일반적인 절차 3, 단계 4: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올
- <324> 유리 압력 튜브 내 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (198.0 mg, 0.64 mmol) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mL)의 혼합물을 100 °C에서 5시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 농축 건조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 : MeOH = 80 : 20)로 정제하여 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올을 미황색 고체로 수득한다.
- ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.05 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.23 (1H, s), 6.16 (1H, s), 5.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.33 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.90-3.70 (2H, m), 3.78-3.68 (1H, m), 3.01 (1H, s). ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6): δ 157.4, 151.6, 150.1, 121.6, 102.4, 99.6, 89.6, 82.1, 81.8, 76.5, 75.8, 74.0, 59.7. ESI-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치 (290.1); 실측치: 291.2.
- <325>

실시예

- <326> 본 발명은 하기 실시예와 관련하여 기재된다. 본 발명은 이들 실시예로 제한되지 않는다는 것을 알아야 한다.
- <327> 약어
- <328> DMSO 디메틸설폭시드
- <329> THF 테트라히드로푸란
- <330> DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- <331> NMR 핵자기공명
- <332> TEA 트리에틸아민
- <333> MS 질량 분석법
- <334> DMF 디메틸포름아미드
- <335> DCM 디클로로메탄
- <336> PBS 인산염 완충 염수
- <337> FBS 소태아혈청
- <338> HRP 서양고추냉이 퍼옥시다제
- <339> TMB 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘
- <340> DMEM 둘베코 변형 이글 배지
- <341> I. 본 발명의 화합물의 제조
- <342> 실시예 1
- <343> (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올



- <344>
- <345> 일반적인 절차 1에 따라, 시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 I-1 및 4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<346> 별법으로, 상기 화합물을 일반적인 절차 2a, 2b 또는 2c 및 일반적인 절차 3에 따라 제조하였다.

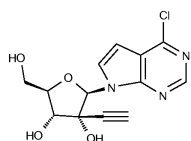
황색 고체 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 8.07 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.29 (1H, s), 4.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.08-3.96 (2H, m), 3.90-3.75 (1H, m), 2.52 (1H, s). 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.23 (1H, s), 6.16 (1H, s), 5.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.33 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.90-3.70 (2H, m), 3.78-3.68 (1H, m), 3.01 (1H, s). 13C NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ 157.4, 151.6, 150.1, 121.6, 102.4, 99.6, 89.6, 82.1, 81.8, 76.5, 75.8, 74.0, 59.7. ESI-MS: C₁₃H₁₄N₄O₄에 대한 계산치 (290.1); 실측치: 291.2(M+1).

<347>

<348> [α]_D: +160.0° (ATAGO AP-100 편광계; 메탄올 용매; 100 mm 관찰 튜브; 23.4 °C; 파장 589 nm).

<349> 실시예 2

<350> (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올



<351>

<352> 일반적인 절차 1에 따라, 시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 I-1 및 4-클로로피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

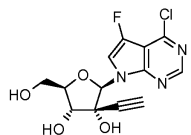
<353> 별법으로, 상기 화합물을 일반적인 절차 2a, 2b 또는 2c 및 일반적인 절차 3에 따라 제조하였다.

백색 고체 1H-NMR (300MHz, MeOH-d₄): δ 8.59 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.49 (1H, s), 4.50 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.06-3.99 (2H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 2.52 (1H, s). ESI-MS: C₁₃H₁₂ClN₃O₄에 대한 계산치 (309.2); 실측치: 310.6 (M+1).

<354>

<355> 실시예 3

<356> (2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올



<357>

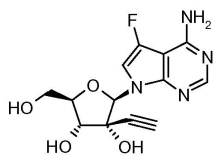
<358> 일반적인 절차 2a 또는 2b 및 일반적인 절차 3에 따라, 시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 I-1 및 4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

1H NMR (300MHz, MeOD): δ 8.60 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 2.56 (1H, s). ESI-MS: C₁₃H₁₁ClF₂N₃O₄에 대한 계산치 (327.0); 실측치: 328.2.

<359>

<360> 실시예 4

<361> (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-플루오로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올



<362>

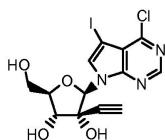
<363> 일반적인 절차 2a 또는 2c 및 일반적인 절차 3에 따라, 시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로-벤질옥시메틸)-4-

(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 I-1 및 4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (300MHz, MeOD): δ 8.08 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.05-3.95 (2H, m), 3.85-3.75 (1H, m), 2.58 (1H, s). ESI-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치 (308.1); 실측치: 309.2.

실시예 5

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-클로로-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올



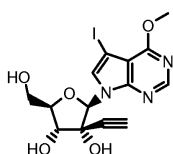
일반적인 절차 1에 따라, 시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 I-1 및 4-클로로-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

별법으로, 상기 화합물을 일반적인 절차 2a 및 일반적인 절차 3에 따라 제조하였다.

백색 고체 ^1H -NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.69 (1H, s), 8.36 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.33 (1H, s), 5.70 (1H, d, J = 7.60 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.85 Hz), 4.34 (dd, J = 8.94, 7.47 Hz, 1H), 3.92-3.81 (2H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.04 (1H, s). ESI-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClIN}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산치(435.6); 실측치: 436.1.2(M+1). ^{13}C NMR (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 151.67, 151.32, 144.28, 133.96, 117.00, 90.85, 83.06, 82.08, 77.46, 76.61, 73.85, 59.54, 53.76.

실시예 6

(2R,3R,4R,5R)-3-에티닐-5-히드록시메틸-2-(5-요오도-4-메톡시-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-테트라히드로푸란-3,4-디올



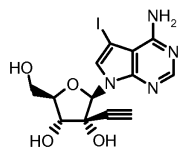
시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 I-1 및 4-클로로-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 일반적인 절차 1에 따라, 및 이어서 클로로 화합물을 메탄올로 처리하여 메톡시 화합물로 전환하여 표제 화합물을 제조하였다.

별법으로, 상기 화합물을 일반적인 절차 2a 및 일반적인 절차 3에 따라 제조하였다.

백색 고체 ^1H -NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.44 (1H, s), 7.97 (1H, s), 6.28 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 7.34 Hz), 5.24 (1H, t, J = 4.73 Hz), 4.33 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 4.05 (3H, s), 3.88-3.79 (2H, m), 3.67-3.62 (1H, m), 3.03 (1H, s). ESI-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치(431.2); 실측치: 432.1.2(M+1). ^{13}C NMR (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 162.82, 152.19, 144.62, 144.54, 144.41, 129.81, 107.02, 82.79, 82.26, 76.58, 73.98, 59.68, 54.37, 51.69.

실시예 7

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올



<379>

<380>

일반적인 절차 1에 따라, 시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로-벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로-벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 1-1 및 4-클로로-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<381>

별법으로, 상기 화합물을 일반적인 절차 2a 및 일반적인 절차 3에 따라 제조하였다.

백색 고체 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.62 (2H, bs), 6.20 (2H, d, $J = 2.38$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 7.38$ Hz), 5.18 (1H, t, $J = 5.18$ Hz), 4.31 (dd, $J = 8.64, 7.47$ Hz, 1H), 3.84-3.76 (2H, m), 3.65-3.64 (1H, m), 3.07 (1H, s). ESI-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치 (416.2); 실측치: 417.2 (M+1).
 ^{13}C NMR (75MHz, DMSO-d_6): δ 157.80, 150.71, 144.96, 127.45, 103.48, 90.16, 82.63, 82.49, 77.31, 76.50, 74.18, 59.85, 52.29.

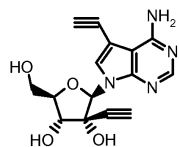
<382>

<383>

실시예 8

<384>

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-에티닐-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올



<385>

<386>

일반적인 절차 2a 및 일반적인 절차 3에 따라, 시판되는 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디클로로벤질옥시메틸)-4-(2,4-디클로로-벤질옥시)-2-메톡시-테트라히드로푸란-3-아세테이트 1-1 및 4-클로로-5-아세틸렌-피롤로[2,3-d]피리미딘 또는 4-클로로-5-트리메틸실릴에티닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<387>

별법으로, 표제 화합물 및 실시예 9 및 10의 화합물을 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (실시예 7)로부터 제조하였다. 건조 및 미리 냉각한 25 ml 둥근-바닥 플라스크에 무수 THF (1.0 ml) 및 무수 DMF (0.5 ml)에 용해된 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (0.060 g, 0.144 mmol), 요오도화구리(I) (0.006 g, 0.028 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.016 g, 0.014 mmol), 트리에틸아민 (0.04 ml, 0.288 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (0.024 ml, 0.173 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하 0 °C 내지 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 수득한 잔류물을 메탄올 (0.60 ml) 및 30% 암모니아 용액 (0.60 ml)에 용해하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 수득한 조질의 잔류물을 물 중 아세토니트릴 5 내지 95 %의 구배로 아틀란티스(Atlantis) C¹⁸ 컬럼 (250x20 mm) 상에서 역상 정제용 HPLC로 정제하였다. 목적 생성물을 함유한 분획을 단리하고, 증발시키고, 물로부터 동결 건조하여 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-에티닐-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-에티닐-5-히드록시메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올 (실시예 8), (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-에티닐-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-부타-1,3-다이닐-5-히드록시메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올 (실시예 9) 및 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-부타-1,3-다이닐-5-히드록시메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올 (실시예 10)을 백색 고체로 수득하였다.

백색 고체 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (1H, s), 7.88 (1H, s), 6.62 (1H, bs), 6.26-6.20 (2H, m), 5.70 (1H, bs), 5.25 (1H, bs), 4.33 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 4.26 (1H, s), 3.85-3.62 (4H, m), 3.06 (1H, s).

<388>

ESI-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치 (314.3); 실측치: 315.3 (M+1).

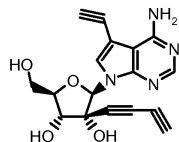
<389>

실시예 9

<390>

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-에티닐-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-부타-1,3-다이닐-5-히드록시메틸-테트라

히드로-푸란-3,4-디올



<391>

<392>

표제 화합물을 실시예 8에 대해 상기 기재된 바와 같이 제조하였다.

백색 고체 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (1H, s), 7.92 (1H, s), 6.60 (2H, bs), 6.21 (1H, s), 5.80 (1H, bs), 5.25 (1H, bs), 4.36 (d, $J = 9.08$ Hz, 1H), 4.28 (1H, s), 3.88-3.78 (2H, m), 3.67-3.62 (2H, m), 3.54 (1H, s).

<393>

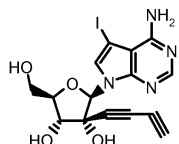
ESI-MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치 (338.3); 실측치: 339.3 (M+1).

<394>

실시예 10

<395>

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-부타-1,3-다이닐-5-히드록시메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올



<396>

<397>

표제 화합물을 실시예 8에 대해 상기 기재된 바와 같이 제조하였다.

<398>

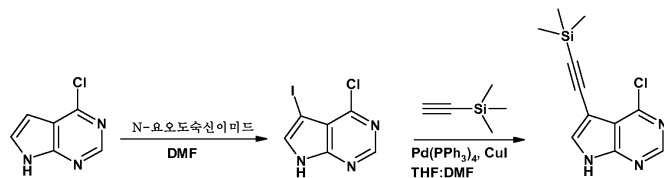
백색 고체 ESI-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치 (440.2); 실측치: 441.2 (M+1).

<399>

실시예 11: 염기 잔기의 합성

<400>

4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘은 시판된다. 4-클로로-5-플루오로-피롤로[2,3-d]피리미딘은 문헌 [X Wang, P P Seth, R Ranken, E E Swayze and M T Migawa, Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 23:1, 161-170]에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일-이소인돌-1,3-디온은 문헌 [M M Bio, F Xu, M Waters, J M Willimas, K A Savery, C J Cowden, C Yang, E Buck, Z J Song, D M Tschaeen, R P Volante, R A Reamer, E J J Grabowski, J. Org. Chem. 2004, 69, 6257-6266]에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 4-클로로-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘 및 4-클로로-5-아세틸렌-피롤로[2,3-d]피리미딘은 하기에 기재된 바와 같이 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 합성될 수 있다. 염기 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일-이소인돌-1,3-디온을 일반적인 절차 3에 기재된 바와 같이 당 잔기와 커플링하는 경우, 커플링 단계 후 메탄올 중 1-부틸아민과 같은 염기성 조건하에 (예를 들어, 65 °C에서 12시간 동안 가열하면서) 보호기를 제거할 수 있다. 이에 따라, 상응하는 4-아미노-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일 뉴클레오시드를 수득할 수 있다.



<401>

<402>

실시예 11.1: 알루미늄 호일을 사용하여 빛으로부터 보호된 250 ml 둥근-바닥 플라스크에 무수 DMF에 용해된 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 1 (2.15 g, 14.0 mmol), 및 N-요오도숙신이미드 (3.37 g, 14.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 염화메틸렌 (250 ml)에 용해하였다. 반응 혼합물을 염수 (50 ml)로 세척하고, 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 잔류물을 실리카겔 상에서 플래쉬-크로마토그래피로 정제하고, 시클로헥산 중 60% EtOAc로 용리하였다. 목적 생성물을 함유한 분획 (TLC)을 풀링하고, 증발시켜 4-클로로-5-요오도-피롤로[2,3-d]피리미딘을 미황색 고체로 수득하였다.

<403>

ESI-MS: $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClIN}_3$ 에 대한 계산치 (279.4); 실측치: 280.07 (M+1).

- <404> 실시예 11.2: 알루미늄 호일을 사용하여 빛으로부터 보호된 250 ml 둥근-바닥 플라스크에 4-클로로-5-요오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (1.3 g, 4.6 mmol), 요오드화구리(I) (0.17 g, 0.93 mmol), 트리메틸실릴아세틸렌 (0.96 ml, 6.97 mmol), 및 무수 THF (60 ml) 및 무수 DMF (20 ml)에 용해된 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.26 g, 0.23 mmol), 및 트리에틸아민 (0.64 ml, 4.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 염화메틸렌 (250 ml)에 용해하였다. 반응 혼합물을 물 (3 X 50 ml)로 세척하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 잔류물을 실리카겔 상에서 플래쉬-크로마토그래피로 정제하고, 시클로헥산 중 70% EtOAc로 용리하였다. 목적 생성물을 함유한 분획 (TLC)을 풀링하고, 증발시켜 4-클로로-5-트리메틸실릴에틸닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 황갈색-백색 고체로 수득하였다.
- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.92 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.06 (1H, s), 0.23 (9H, s).
- ESI-MS: C₁₁H₁₂ClN₃Si에 대한 계산치(249.7); 실측치: 250.2 (M+1).
- <405>
- <406> 4-클로로-5-트리메틸실릴에틸닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘은, 트리메틸실릴기가 커플링 반응 조건하에 절단되는 경우 일반적인 절차 3에서 나타낸 바와 같이 커플링 단계에서 바로 사용될 수 있거나, 또는 예를 들어 암모니아, NaOH 또는 KOH를 사용한 탈실릴화에 의해 4-클로로-5-아세틸렌-피롤로[2,3-d]피리미딘으로 전환될 수 있다.
- <407> II. 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성
- <408> 본 발명의 화합물은 플라비비리드 족의 다양한 구성원에 대해 활성이다. 본 발명의 화합물의 활성을 표준 시험 관내 및 생체내 시험에서 나타낼 수 있다.
- <409> 50% 유효 농도 (EC₅₀)는 바이러스에 의해 발생한 신호를 50% 감소시키는 시험 화합물의 농도이다. 시판되는 소프트웨어, 예컨대 프리즘(Prism) 또는 액티비티베이스(ActivityBase)를 사용하여 가변 기울기 시그모이드 선량 반응 곡선을 이용한 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀을 계산한다.
- <410> 실시예 12
- <411> 세포-기재 플라비바이러스 면역검출 (CFI) 분석
- <412> BHK21 또는 A549 세포를 트립신 처리하고, 계수하고, 2% 소태아혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 함스(Hams) F-12 배지 (A549 세포의 경우) 또는 RPMI-1640 배지 (BHK21 세포의 경우)에서 2×10^5 세포/ml로 희석하였다. 2×10^4 세포를 투명한 96-웰 조직 배양 플레이트의 각 웰에 분배하고, 37 °C, 5% CO₂에서 밤새 두었다. 다음날, 상기 세포를 다양한 농도의 시험 화합물의 존재하에 감염증복도 (MOI) 0.3으로 바이러스를 사용하여 동일 배지내 37 °C 및 5% CO₂에서 1시간 동안 감염시켰다. 바이러스 및 화합물을 함유한 배지를 제거하고, 시험 화합물만을 함유한 새로운 배지로 대체하고, 37 °C, 5% CO₂에서 또다른 48시간 동안 인큐베이션하였다. 상기 세포를 PBS로 1회 세척하고, 냉각한 메탄올로 10분 동안 고정하였다. PBS로 2회 세척한 후, 고정 세포를 1% FBS 및 0.05% 트윈(Tween)-20을 함유한 PBS로 실온에서 1시간 동안 블로킹하였다. 이어서, 1차 항체 용액 (4G2)을 1% FBS 및 0.05% 트윈-20을 함유한 PBS에서 1:20 내지 1:100의 농도로 3시간 동안 첨가하였다. 이어서, 상기 세포를 PBS로 3회 세척한 후, 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)-접합된 항-마우스 IgG (시그마 (Sigma), 1:2000 희석)와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBS로 3회 세척한 후, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB) 기질 용액 (시그마) 50 μl를 2분 동안 각 웰에 첨가하였다. 0.5 M 황산을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 상기 플레이트를 바이러스 부하 정량화를 위해 450 nm 흡광도에서 판독하였다. 측정 후, 세포를 PBS로 3회 세척한 후, 프로피디움 요오다이드와 함께 5분 동안 인큐베이션하였다. 상기 플레이트를 세포수 정량화를 위해 테칸 사파이어(Tecan Safire) 플레이트 판독기 (여기파장 537 nm, 방출파장 617 nm)에서 판독하였다. 시험 화합물의 평균 흡광도 대 로그 농도로부터 선량 반응 곡선을 플롯팅하였다. 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀을 계산하였다. 양성 대조군, 예컨대 N-노닐-데옥시노지리마이신을 사용할 수 있었다.
- <413> 실시예 13
- <414> 세포-기재 플라비바이러스 세포변성효과 (CPE) 분석
- <415> 웨스트 나일 바이러스 또는 일본 뇌염 바이러스에 대해 시험하기 위해서, BHK21 세포를 트립신 처리하고, 2%

소태아혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640 배지에서 4×10^5 세포/ml 농도로 희석하였다. 땡기 바이러스에 대해 시험하기 위해서, Huh7 세포를 트립신 처리하고, 5% 소태아혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 DMEM 배지에서 4×10^5 세포/ml 농도로 희석하였다. 세포 현탁액 50 μ l (2×10^4 세포)를 96-웰 광학 바닥 PIT 폴리머베이스 플레이트 (눈크(Nunc))의 각 웰에 분배하였다. 세포를 37 °C, 5% CO₂의 배양 배지에서 밤새 성장시킨 후, 상이한 농도의 시험 화합물의 존재하에 MOI 0.3으로 나일강 바이러스 (예를 들어, B956 균주) 또는 일본 뇌염 바이러스 (예를 들어, 나카야마(Nakayama) 균주), 또는 MOI 1로 땡기 바이러스 (예를 들어, DEN-2 NGC 균주)를 사용하여 감염시켰다. 바이러스 및 화합물을 함유하는 플레이트를 37 °C, 5% CO₂에서 72시간 동안 추가 인큐베이션하였다. 인큐베이션의 종결시, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo, 등록상표) 시약 100 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 내용물을 2분 동안 오비탈 진탕기 상에서 혼합하여 세포 용균을 유도하였다. 상기 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 발광 신호를 안정화하였다. 플레이트 판독기를 사용하여 발광 판독을 기록하였다. 양성 대조군, 예컨대 N-노닐-테옥시노지리마이신을 사용할 수 있었다.

<416> 실시예 14

<417> 세포-기재 C형 간염 바이러스 (HCV) 레플리콘 분석

<418> HVC 레플리콘-함유 세포, Huh-luc/neo-ET를 2 mM L-글루타메이트, 0.1 mM 비-필수 아미노산 용액, 10% 열-불활성화된 소태아혈청 및 250 mg/ml 제네티신(Geneticin, 등록상표), G418 술페이트 용액을 함유한 DMEM 배지에서 유지시켰다. 상기 세포를 20 내지 80%의 융합도로 유지시키고, 트립신 (0.05%)/EDTA 용액으로 트립신 처리하였다. 트립신 처리 후, 세포를 보충된 페놀 레드-무함유 DMEM 배지 (2 mM L-글루타민, 0.1 mM 비-필수 아미노산 용액, 10% 열-불활성화된 소태아혈청 및 1 mM 피루브산나트륨이 보충된 페놀 레드-무함유 DMEM)에서 재현탁하고, 5분 동안 420 g에서 원심분리로 펠렛화하였다. 세포 밀도를 계산하고, 페놀 레드-무함유 배지를 사용하여 1×10^5 세포/mL로 희석하였다. 두 세트의 플레이트, 즉, 루시퍼라제 판독을 위한 백색 불투명 96-웰 플레이트 및 세포독성 측정을 위한 96-웰 투명 플레이트를 준비하였다. 각각의 웰을 10,000 세포/웰로 시딩하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 배지를 흡인 제거하고, 다양한 농도의 화합물로 보충된 페놀 레드-무함유 배지를 첨가하고, 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 또다른 48시간 동안 추가 인큐베이션하였다. 양성 대조군으로, 예를 들어 NM107 (2'-C-메틸시티딘)을 사용할 수 있었다.

<419> 루시퍼라제 활성의 측정을 위해서, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하여 30분 동안 실온과 평형을 유지시키고, 제조업자의 지시에 따라 제조된 브리텔라이트(Britelite, 등록상표) (퍼킨 엘머(PerKin Elmer)) 100 μ L 를 첨가한 후 루시퍼라제 활성을 측정하였다.

<420> III. 땡기 감염의 마우스 모델에서 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성

<421> 실시예 15

<422> 본 발명의 화합물은 또한 땡기 감염의 마우스 모델에서 생체내 활성을 나타낸다 (문헌 [Schul et al. Journal of Infectious Diseases 2007; 195:665-74]). 간단히 말해서, AG129 마우스 (B&K 유니버설 리미티드(B&K Universal Ltd, 영국 혈 소재))를 개별 환기 케이지 (테크니플라스트(TechniPlast, 이탈리아 소재))에서 사육하고, 6 내지 10주령 마우스를 사용하였다. 상기 마우스에 TSV01 땡기 바이러스 2 현탁액 0.4 ml를 복막내 주사하였다. 이소플루란 마취하에 안와후 천공으로 혈액 샘플을 취하였다. 혈액 샘플을 시트르산나트륨을 함유한 튜브에 0.4%의 최종 농도로 수집하고, 즉시 6000 g에서 3분 동안 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 혈장 20 μ l를 RPMI1640 배지 780 μ l에서 희석하고, 플라크 검정 분석을 위해 액체 질소에서 급속 동결하였다. 남은 혈장은 사이토킨 및 NS1 단백질 수준 측정에 사용하였다. 마우스에서 수 일에 걸쳐 발생하는 (감염 후 3일째가 정점임) 땡기 바이러스혈증이 발병하였다.

<423> 항바이러스 활성을 시험하기 위해서, 본 발명의 화합물을 비히클 유제, 예를 들어 10% 에탄올, 30% PEG 300 및 60% D5W (물 중 5% 텍스트로스); 또는 6 N HCl (1.5 eq) : 1 N NaOH (pH 3.5로 조정) : 100 mM 시트레이트 완충액 pH 3.5 (0.9% v/v : 2.5% v/v : 96.6% v/v)에 용해하였다. 36마리의 6-10주령 AG129 마우스를 각각 6마리씩 6개의 군으로 나누었다. 모든 마우스를 상기 기재된 땡기 바이러스로 감염시켰다 (0일). 1군은 본 발명의 화합물 0.2 mg/kg을 0일 (땡기 감염 직후 최초 투여)에서 출발하여 연속 3일 동안 1일 2회 (아침 일찍 1회 및 저녁 늦게 1회) 200 ml/마우스의 경구 섭식으로 투여받았다. 2, 3 및 4군은 각각 본 발명의 화합물 1 mg/kg, 5 mg/kg 및 25 mg/kg을 상기와 동일한 방식으로 투여받았다. 양성 대조군, 예컨대 항바이러스성 화합

물 또는 (2R,3R,4R,5R)-2-(2-아미노-6-히드록시-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-3-메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올 (상기 군과 동일한 방식으로 200 μ l/마우스의 경구 섭식에 의해 투여됨)을 사용할 수 있었다. 추가 군은 비히클 유체만으로 처리하였다.

<424> 감염 후 3일째에, 이소플루란 마취하 안와후 천공으로 대략 100 μ l의 혈액 샘플 (시트르산나트륨으로 항-응고됨)을 마우스로부터 취하였다. 원심분리하여 각각의 혈액 샘플로부터 혈장을 수득하고, 이를 플라크 검정 분석을 위해 액체 질소에서 급속 동결하였다. 수집된 혈장 샘플을 문헌 [Schul et al. Journal of Infectious Diseases 2007; 195:665-74]에 기재된 바와 같이 플라크 검정으로 분석하였다. 또한, 문헌 [Schul et al. Journal of Infectious Diseases 2007; 195:665-74]에 기재된 바와 같이 사이토킨을 분석하였다. 플라텔리아 (Platelia, 등록상표) 키트 (바이오래드 레보레이토리즈(BioRad Laboratories))를 사용하여 NS1 단백질 수준을 분석하였다. 사이토킨 수준 및/또는 NS1 단백질 수준 감소로 항바이러스 효과를 나타내었다.

<425> 본 발명의 화합물은 대조군과 비교하여 1일 2회 5-50 mg/kg의 투여량으로 바이러스혈증을 약 5-100배, 예를 들어 약 10-60배, 예를 들어 약 20-30배 감소시키는 투여 반응 억제 효과를 나타내었다. 예를 들어, 실시예 1의 화합물은 1일 2회 25 mg/kg의 투여량으로 바이러스혈증을 약 20배 감소시키는 투여 반응 억제 효과를 나타내었다.

<426> IV. 뎅기 임상 실험을 위한 임상 실험 프로토콜

<427> 임상 실험은, 예를 들어 하기 방식으로 수행될 수 있다. 단계 I 연구는 64명의 건강한 성인 자원자에서 단일 및 다중 경구 투여 후 안정성, 내약성 및 약동학을 평가하는 무작위, 위약-제어된 투여량 단계적 확대 실험이다. 뎅기 바이러스혈증이 전형적으로 5-7일간 지속된다는 사실에 근거하여 7일 동안 투여를 수행하였다. 혈장 약물 수준에 대한 식이 효과를 자원자들 중 한 코호트에서 평가하였다.

<428> 단계 IIa 연구는 급성 뎅기를 갖는 성인 환자에서 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성을 측정하는 무작위, 위약-제어된 투여량 단계적 확대 실험이다. 총 약 60명의 대상체 중 3개의 코호트가 있었다. 적합한 입원 환자를 질병 발생 48시간 이내에 약물 또는 위약에 대해 무작위 추출하여, 항바이러스 또는 임상 효과를 관찰하는 가장 큰 기회를 제공하였다. 최대 3일 동안 매일 또는 약물의 약동학적 특성에 명시된 바와 같이 투여를 실시하였다. 임상학적, 혈액학적, 생화학적 및 바이러스학적 마커를 해열 72시간 후까지 매일 4회 측정하였다. 최초 실험 중점은 바이러스혈증의 해소 시점이었다. 최초 임상 중점은 발열의 해소 시점이었다. 바이러스혈증의 해소 시간의 현저한 감소는 성공을 증명한다. 제2 측정점은 NS1 항원혈증의 해소 시간, 혈소판감소증의 회복 시간 및 임의의 정맥내액 대체 요건을 포함할 수 있다.

<429> 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시 목적을 위한 것으로, 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제시될 것이며, 이들은 본 출원의 취지 및 범주, 및 첨부된 청구항의 범위에 포함되어야 한다는 것을 이해한다.