



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년12월03일

(11) 등록번호 10-1924765

(24) 등록일자 2018년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/04 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/04 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7001641(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년07월22일
심사청구일자 2018년02월14일
(85) 번역문제출일자 2018년01월18일
(65) 공개번호 10-2018-0012336
(43) 공개일자 2018년02월05일
(62) 원출원 특허 10-2013-7004005
원출원일자(국제) 2011년07월22일
심사청구일자 2016년07월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/045102
(87) 국제공개번호 WO 2012/012776
국제공개일자 2012년01월26일
(30) 우선권주장
61/366,609 2010년07월22일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02009132135 A1
W02010002877 A1
W02008141079 A1
W02008089105 A1

(73) 특허권자
길리아드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
맥맨, 리차드, 엘.
미국 캘리포니아 94030 밀브레 애쉬튼 애비뉴 360
패리쉬, 제이, 피.
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 #106 베어 아일랜드 로드 720
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 9 항

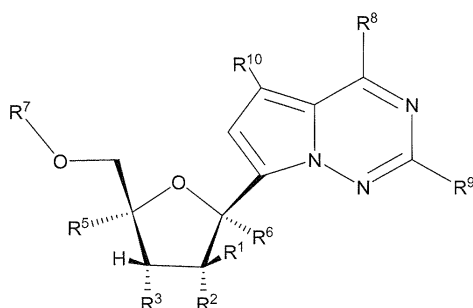
심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 파라믹소비리대 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법 및 화합물

(57) 요약

화학식 I의 리보사이드, 리보사이드 포스페이트 및 이들의 프로드러그를 투여하는 것에 의해 파라믹소비리대 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다:

[화학식 I]



상기 식에서, 뉴클레오사이드 당의 1' 위치는 치환된다. 제공된 화합물, 조성물 및 방법은 인간 파라인플루엔자 및 인간 호흡기세포융합 바이러스 감염의 치료에 특히 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0078 (2013.01)

(72) 발명자

레이, 아드리안, 에스.

미국 캘리포니아 94065 레드우드 시티 파일롯 서클
19

데오도르, 도로씨, 아그네스

미국 캘리포니아 94546 카스트로 밸리 본 애비뉴
19487

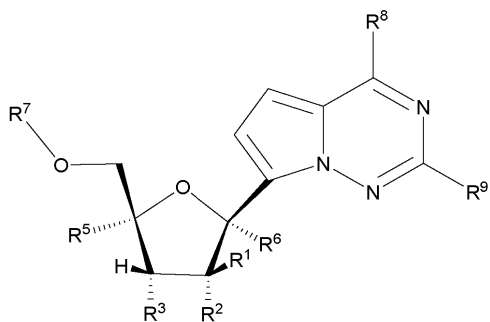
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 II]



상기 식에서:

R^1 은 H이고;

R^2 는 할로겐이며;

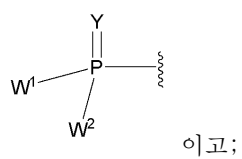
R^3 은 H 또는 OR^a 이고;

R^5 는 H이며;

R^6 은 CN, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, 또는 (C_2-C_8) 알키닐이고;

R^a 는 H이며;

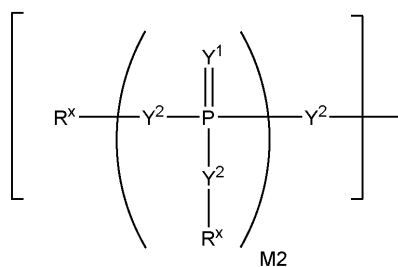
R^7 은 H 또는



각각의 Y 또는 Y^1 은 O이며;

W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 하기 화학식 Ia의 기이되:

[화학식 Ia]

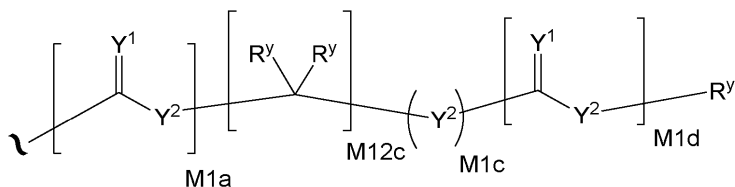


상기 식에서,

각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, 또는 NR이고;

M2는 0, 1 또는 2이며;

각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고:



상기 식에서:

각각의 M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이며;

M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

각각의 R^y 는 독립적으로 H, R, $-C(=Y^1)OR$, 또는 $-SC(=Y^1)R$ 이며;

각각의 R은 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, 또는 C₆-C₂₀ 아릴이고;

R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이며;

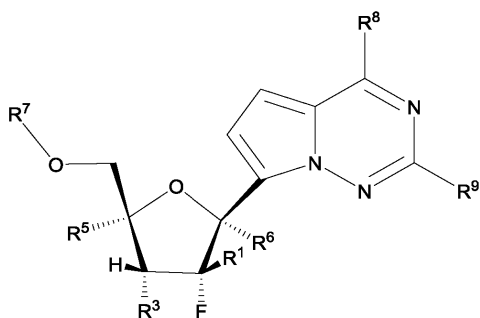
R^9 는 H이고;

각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 H이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 IV로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 IV]



상기 식에서:

R^1 은 H이고;

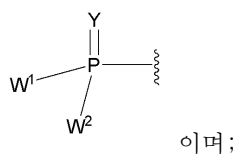
R^3 은 H 또는 OR^a 이며;

R^5 는 H이고;

R^6 은 CN, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, 또는 (C₂-C₈)알키닐이며;

R^a 는 H이고;

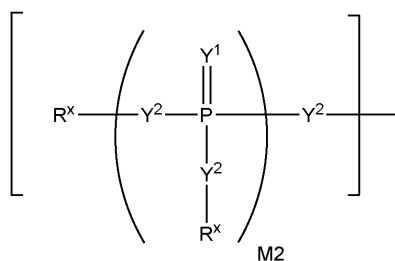
R^7 은 H 또는



각각의 Y 또는 Y^1 은 O이고;

W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 하기 화학식 Ia의 기이되:

[화학식 Ia]

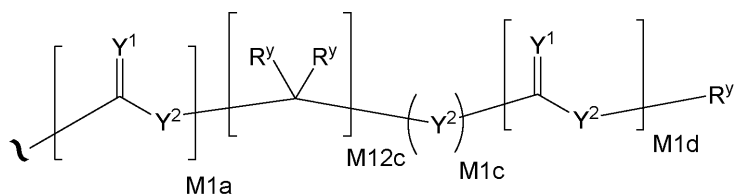


상기 식에서,

각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, 또는 NR이고;

M2는 0, 1 또는 2이며;

각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고:



상기 식에서:

각각의 M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이며;

M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

각각의 R^y 는 독립적으로 H, R, $-C(=Y^1)OR$, 또는 $-SC(=Y^1)R$ 이며;

각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, 또는 C_6-C_{20} 아릴이고;

R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이며;

R^9 는 H이고;

각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 H이다.

청구항 3

제1항에 있어서, R^6 이 CN, 메틸, 에테닐, 또는 에티닐인 화합물.

청구항 4

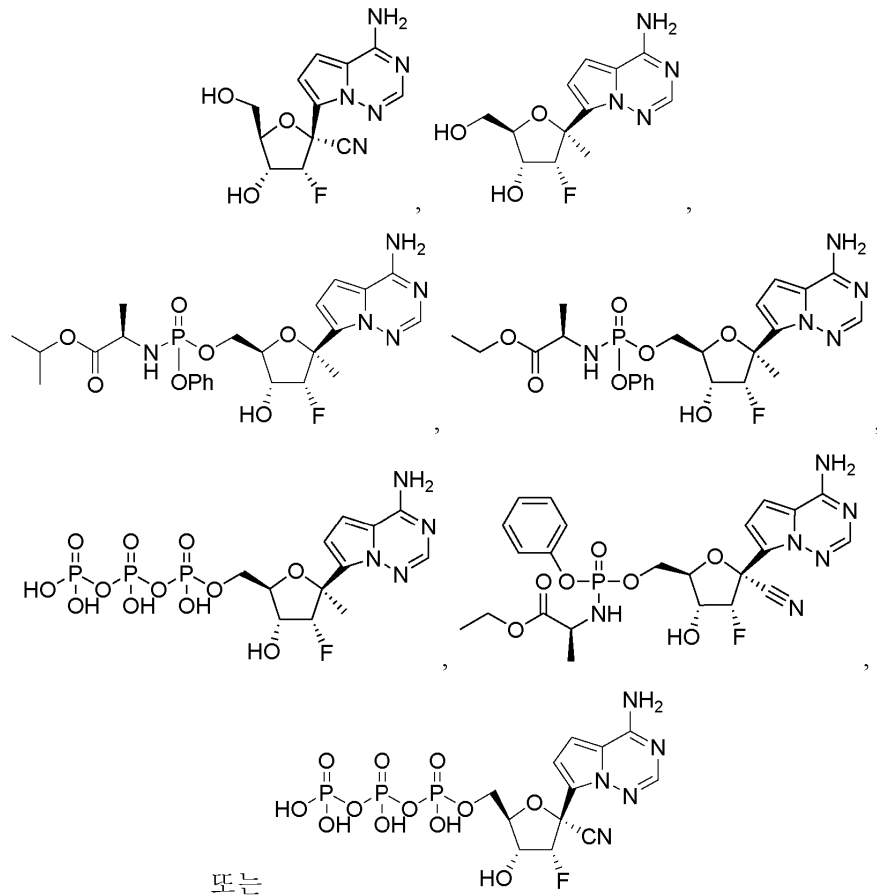
제1항에 있어서, R^3 이 OH인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^3 이 OH이고 R^7 이 H인 화합물.

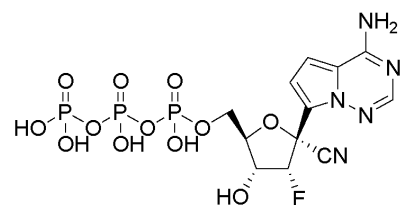
청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식인 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:



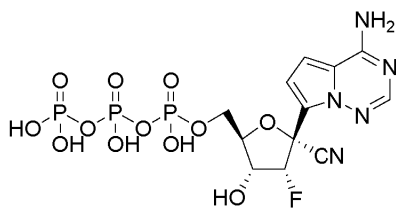
청구항 7

제6항에 있어서, 하기 화학식인 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 8

제6항에 있어서, 하기 화학식인 화합물:



청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 파라믹소비리대(*Paramyxoviridae*) 감염을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 파라믹소비리대(*Paramyxoviridae*) 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법 및 화합물, 특히 호흡기세포융합 바이러스 감염 및 파라인플루엔자 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법 및 뉴클레오사이드에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 파라믹소비리대 과의 파라믹소바이러스는 다수의 일반적인 인간 및 동물 질병을 초래하는 음성-센스 단일 가닥의 RNA 바이러스이다. 이 바이러스는 적어도 파라믹소비리내(*Paramyxovirinae*) 및 뉴모비리내(*Pneumovirinae*)의 두 가지 주요 아과를 포함한다. 아과 파라믹소비리내는 인간 파라인플루엔자 바이러스(human parainfluenza virus, HPIV), 홍역 바이러스 및 볼거리 바이러스를 포함한다. 홍역 및 볼거리 감염을 방지하기 위하여 백신이 이용될 수 있지만, 이 감염은 2001년에 745,00명의 사망을 야기하였고, 따라서 민감한 집단에 대해 추가적인 치료가 바람직하다. HPIV는 영유아에서 하기도 감염의 두 번째로 흔한 원인이며, 총괄적으로 크룹(Croup)의 약 75% 경우를 야기한다(<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/hpivfeat.htm>). HPIV는 상기도 병 및 심지어 중증의 하기도 질병(예를 들어 폐렴, 기관지염, 및 모세기관지염)을 포함하는 일상생활을 통한 반복된 감염을 야기할 수 있는데, 후자의 하기도 질병은 특히 노인 중에, 및 약화된 면역계를 지니는 환자 중에서 우려가 된다(Sable, *Infect. Dis. Clin. North Am.* **1995**, **9**, 987-1003). 현재, HPIV 감염을 예방하기 위하여 이용가능한 백신은 없다. 따라서 항-파라믹소비리나(anti-*Paramyxovirina*) 치료법에 대한 필요가 있다.

[0003] 뉴모비리내 아과는 인간 호흡기세포융합 바이러스(Human respiratory syncytial virus, HRSV)를 포함한다. 거의 모든 아동은 2번째 생일에 HRSV 감염을 지니게 된다. HRSV는 유아기 및 아동기의 하기도 감염의 주원인이며, 감염된 사람 중 0.5% 내지 2%는 입원이 필요하다. 만성 심장병, 폐 질환이 있는 노인 및 성인 또는 면역억제된 사람은 또한 중증 HRSV 질병에 대해 고위험을 가진다 (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). HRSV 감염을 예방하기 위한 백신은 현재 입수가가능하지 않다. 단클론성 항체 팔리비주맵(palivizumab)은 고위험에 있는 영아, 예를 들어 심장 또는 폐질환이 있는 미숙아에 이용가능하지만, 일반적 사용을 위한 비용이 종종 지나치게 높다. 또한 리바비린이 HRSV 감염을 치료하기 위하여 사용되었지만 효능이 제한되었다. 따라서, 일반적인 항-뉴모비리내 치료법 및 항-파라믹소비리내 치료법에 대한 필요가 있다.

[0004] 뉴클레오베이스 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진, 이미다조[1,5-f][1,2,4]트리아진, 이미다조[1,2-f][1,2,4]트리아진, 및 [1,2,4]트리아자졸로[4,3-f][1,2,4]트리아진의 리보사이드는 문헌[*Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; 및 *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5]에 개시되었다. 항바이러스, 항-HCV 및 항-RdRp 활성을 가지는 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진 뉴클레오베이스의 리보사이드는 Babu(WO2008/089105 및 WO2008/141079) 및 Francom(WO2010/002877)에 의해 개시되었다.

[0005] 버틀러 등(Butler, et al.)은 WO2009132135에서 항-HCV 및 항-RdRp 활성을 가지는 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진 뉴클레오베이스를 포함하는 1' 치환된 리보사이드 및 프로드러그를 개시한다. 그러나, 이들 화합물에 의한

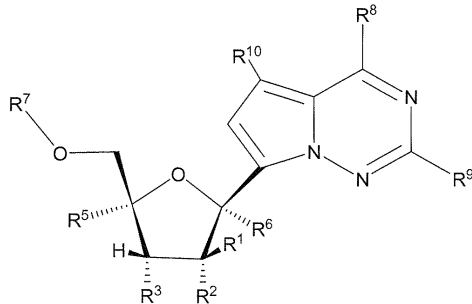
파라믹소비리대 감염의 치료방법은 개시되지 않았다.

발명의 내용

[0006] 파라믹소비리대 바이러스 과에 의한 경우의 감염 치료 방법 및 화합물이 제공된다.

[0007] 치료가 필요한 포유류에서 하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 파라믹소비리대 감염의 치료 방법이 제공된다:

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] 상기 식에서:

[0011] 각각의 R¹은 H 또는 할로겐이고;

[0012] 각각의 R², R³ 또는 R⁵는 독립적으로 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로겐, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카보사이클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 (C₂-C₈)치환된 알키닐이며;

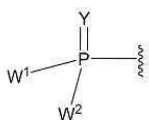
[0013] 또는 인접한 탄소 원자 상의 임의의 2개의 R², R³ 또는 R⁵는 함께 취해질 때 -O(CO)O-이거나 또는 그것들이 부착된 고리 탄소 원자와 함께 이중 결합을 형성하고;

[0014] R⁶은 OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², 할로겐, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카보사이클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐, 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이며;

[0015] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0016] 각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카보사이클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), 또는 -SO₂NR¹¹R¹²이며;

[0017] R⁷은 H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹² 또는



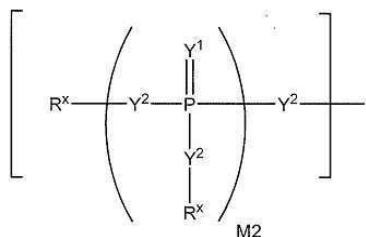
[0018]

이고;

[0019] 각각의 Y 또는 Y¹은 독립적으로 O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), 또는 N-NR₂이며;

[0020] W^1 및 W^2 는 함께 취해질 때, $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$ 이고; 또는 W^1 또는 W^2 중 하나는 R^3 또는 R^4 중 하나와 함께 $-Y^3-$ 이며 W^1 또는 W^2 의 나머지는 하기 화학식 Ia이고; 또는 W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 하기 화학식 Ia의 기이다:

[0021] [화학식 Ia]



[0022]

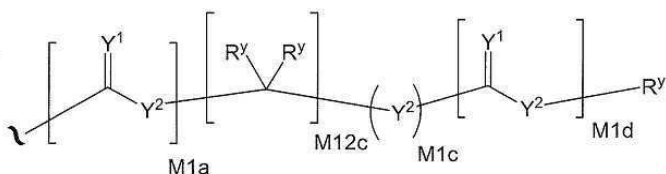
[0023] 상기 식에서,

[0024] 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), 또는 $S(O)_2$ 이고;

[0025] 각각의 Y^3 은 독립적으로 O, S, 또는 NR이며;

[0026] M2는 0, 1 또는 2이고;

[0027] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이며:



[0028]

[0029] 상기 식에서:

[0030] 각각의 M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0031] M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며;

[0032] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, 또는 W^3 이고; 또는 함께 취해질 때, 동일 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0033] 각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로사이클릴, C_2-C_{20} 치환된 헤테로사이클릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이며;

[0034] W^3 은 W^4 또는 W^5 이고; W^4 는 R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, 또는 $-SO_2W^5$ 이며; W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 이되, W^5 는 0 내지 3개의 R^y 기로 독립적으로 치환되고;

[0035] 각각의 R^8 은 할로젠, $NR^{11,12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11,12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $CH=NNHR^{11}$, $CH=N(OR^{11})$, $CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11,12}$, $-C(=S)NR^{11,12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬, 아

릴(C₁-C₈)알킬, OR¹¹ 또는 SR¹¹이며;

- [0036] 각각의 R⁹ 또는 R¹⁰은 독립적으로 H, 할로젠, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹이고;
- [0037] 각각의 R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₄-C₈)카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이며; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 그것들이 모두 부착된 질소와 함께 취해져서 3 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성 하되, 상기 헤테로사이클릭 고리 중 임의의 하나의 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 선택적으로 대체될 수 있고;
- [0038] 각각의 R², R³, R⁵, R⁶, R¹¹ 또는 R¹²의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 하이드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 선택적으로 치환되되; 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 비말단 탄소 원자 중 하나 이상은 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 선택적으로 대체될 수 있다.
- [0039] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물의 라세미체, 거울상체, 부분입체이성질체, 호변체, 다형체, 유사다형체(pseudopolymorph), 무정형, 수화물 또는 용매화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0040] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 것에 의해 치료가 필요한 포유류에서 파라믹소비리내 감염을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0041] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 것에 의해 치료가 필요한 포유류에서 파라인플루엔자, 홍역 또는 볼거리 바이러스 감염을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0042] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 것에 의해 치료가 필요한 포유류에서 파라인플루엔자 바이러스 감염을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0043] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 것에 의해 치료가 필요한 포유류에서 뉴모비리내 감염을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0044] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 것에 의해 치료가 필요한 포유류에서 호흡기세포융합 바이러스 감염을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0045] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 유효량을 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0046] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 유효량을 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0047] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 하기 단계를 포함하는 약제학적 작용제(agent)와 조합의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다:
- [0048] a) 화학식 I의 화합물; 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 에스테르를 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및
- [0049] b) 감염성 파라믹소비리내 바이러스에 대해 활성인 적어도 하나의 추가적인 치료제를 포함하는 제2 약제학적 조

성물.

[0050] 다른 실시형태에서, 본 발명의 적용은 파라믹소비리대 바이러스로 감염된 세포를 화학식 I의 화합물; 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르의 유효량과 접촉하는 단계를 포함하는, 파라믹소비리대 RNA-의존적 RNA 중합효소의 억제방법을 제공한다.

[0051] 다른 실시형태에서, 파라믹소비리대 바이러스에 의해 야기된 바이러스 감염을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르의 용도가 제공된다.

[0052] 다른 양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I의 제조에 유용한 본 명세서에 개시된 공정 및 신규 중간체를 제공한다.

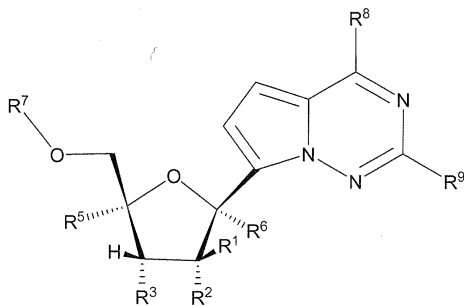
[0053] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물의 합성, 분석, 구분, 분리, 정제, 특징화 및 시험을 위한 신규 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 이제 본 발명의 특정 실시형태에 대한 기준이 상세하게 만들어질 것이며, 이것의 실시에는 수반하는 설명, 구조 및 화학식에서 예시된다. 본 발명이 열거된 실시형태와 함께 기재될 것이지만, 그것들은 해당 실시형태로 본 발명을 제한하는 의도가 아니라는 것이 이해될 것이다. 반대로, 본 발명은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안물, 변형, 및 동등물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0055] 다른 실시형태에서, 하기 화학식 II로 표시되는 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 포유류에서 파라믹소비리대 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0056] [화학식 II]



[0057]

상기 식에서:

[0059] 각각의 R^1 은 H 또는 할로젠이고;

[0060] 각각의 R^2 은 OR^a 또는 할로젠이며;

[0061] 각각의 R^3 또는 R^5 는 독립적으로 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이며;

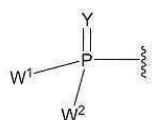
[0062] 또는 함께 취해질 때 인접한 탄소 원자 상의 임의의 2개의 R^2 , R^3 또는 R^5 는 $-O(CO)O-$ 이고 또는 그것들이 부착된 고리 탄소 원자와 함께 취해질 때 이중 결합을 형성하고;

[0063] R^6 은 OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이며;

[0064] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0065] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴(C_1-C_8)알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, 또는 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 이며;

[0066] R^7 은 H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 또는

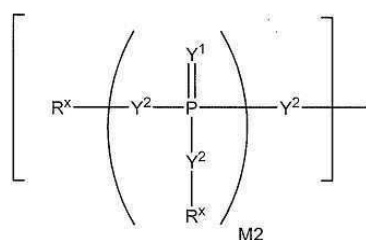


[0067] 이고;

[0068] 각각의 Y 또는 Y^1 은 독립적으로 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 이며;

[0069] W^1 및 W^2 는 함께 취해질 때 $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$ 이고; 또는 W^1 및 W^2 중 하나는 R^3 또는 R^4 중 하나와 함께 $-Y^3-$ 이고, W^1 또는 W^2 의 나머지는 하기 화학식 Ia이고; 또는 W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 하기 화학식 Ia의 기이며:

[0070] [화학식 Ia]



[0071]

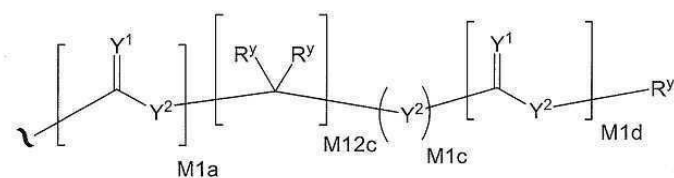
[0072] 상기 식에서,

[0073] 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), 또는 $S(O)_2$ 이고;

[0074] 각각의 Y^3 은 독립적으로 O, S, 또는 NR이며;

[0075] M_2 는 0, 1 또는 2이고;

[0076] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이며:



[0077]

[0078] 상기 식에서:

[0079] 각각의 M_{1a} , M_{1c} , 및 M_{1d} 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0080] M_{12c} 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며;

[0081] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$,

$-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, 또는 W^3 이고; 또는 함께 취해질 때, 동일 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0082] 각각의 R 은 독립적으로 H , (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로사이클릴, C_2-C_{20} 치환된 헤테로사이클릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이며;

[0083] W^3 은 W^4 또는 W^5 이고; W^4 는 R , $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, 또는 $-SO_2W^5$ 이며; W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 이되, W^5 는 0 내지 3개의 R^y 기로 독립적으로 치환되고;

[0084] 각각의 R^8 은 할로젠, $NR^{11,12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11,12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11,12}$, $-C(=S)NR^{11,12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, OR^{11} 또는 SR^{11} 이며;

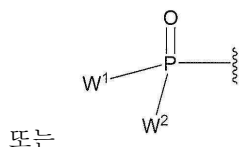
[0085] 각각의 R^9 는 독립적으로 H , 할로젠, $NR^{11,12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11,12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11,12}$, $-C(=S)NR^{11,12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

[0086] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이며; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그것들이 모두 부착된 질소와 함께 취해져서 3 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 상기 헤테로사이클릭 고리 중 임의의 하나의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 선택적으로 대체될 수 있고;

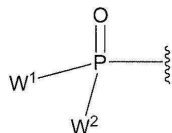
[0087] 각각의 R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 하이드록시, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 선택적으로 치환되되; 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비말단 탄소 원자 중 하나 이상은 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 선택적으로 대체될 수 있다.

[0088] 화학식 II의 화합물을 투여하는 단계에 의한 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 한 실시형태에서, 화학식 II의 R^1 은 H 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서 화학식 II의 R^6 은 N_3 , CN , 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^6 은 CN , 메틸, 에틸 또는 에티닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^6 은 CN 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^6 은 메틸이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^5 는 H 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^2 는 OR^a 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^2 는 OH 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^2 는 F 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^3 은 OR^a 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^3 은 OH , $-OC(=O)R^{11}$, 또는 $-OC(=O)OR^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^3 은 OH 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^8 은 $NR^{11,12}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^8 은 NH_2 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^8 은 OR^{11} 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^8 은 OH 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^9 는 H 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^9 는 $NR^{11,12}$ 이다. 이 실시형태의 다른

양태에서, 화학식 II의 R^9 는 NH_2 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^7 은 H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$



이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 II의 R^7 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에



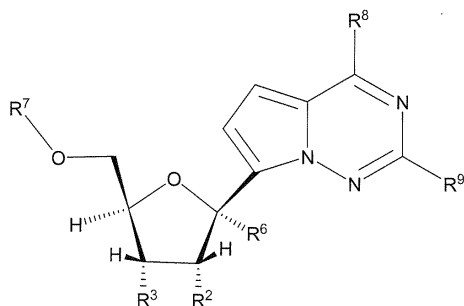
서, 화학식 II의 R^7 은

[0089] 화학식 II의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 다른 실시형태에서, 파라믹소비리대 감염은 파라믹소비리나 바이러스에 의해 야기된다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 파라믹소비리나 바이러스는 파라인플루엔자, 홍역 또는 볼거리 바이러스이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 파라믹소비리나 바이러스는 레스피로바이러스(*Respirovirus*) 바이러스이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 파라믹소비리나 바이러스는 1형 또는 3형 인간 파라인플루엔자 바이러스이다.

[0090] 화학식 II의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 다른 실시형태에서, 파라믹소비리대 감염은 뉴모비리내 바이러스에 의해 야기된다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 뉴모비리내 바이러스는 호흡기세포융합 바이러스이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 뉴모비리내 바이러스는 인간 호흡기세포융합 바이러스이다.

[0091] 다른 실시형태에서, 하기 화학식 III으로 표시되는 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 포유류에서 파라믹소비리대 감염의 치료 방법이 제공된다:

[0092] [화학식 III]



[0093]

상기 식에서:

각각의 R^2 는 OR^a 또는 F이며;

각각의 R^3 은 OR^a 이고;

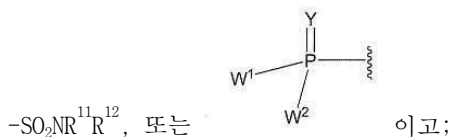
[0097] R^6 은 OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이며;

각각의 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0099] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, 또는

$-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 이며;

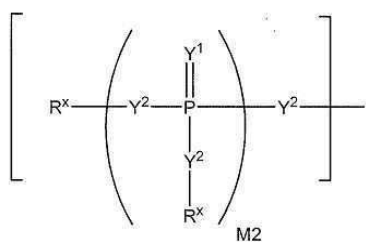
[0100] R^7 은 H , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$,



[0101] 각각의 Y 또는 Y^1 은 독립적으로 O , S , NR , $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, 또는 $\text{N}-\text{NR}_2$ 이며;

[0102] W^1 및 W^2 는 함께 취해질 때 $-\text{Y}^3(\text{C}(\text{R}_y)_2)_3\text{Y}^3$ -이고; 또는 W^1 또는 W^2 중 하나는 R^3 또는 R^4 중 하나와 함께 $-\text{Y}^3$ -이며 W^1 또는 W^2 의 나머지는 하기 화학식 Ia이고; 또는 W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 하기 화학식 Ia의 기이되:

[0103] [화학식 Ia]



[0104]

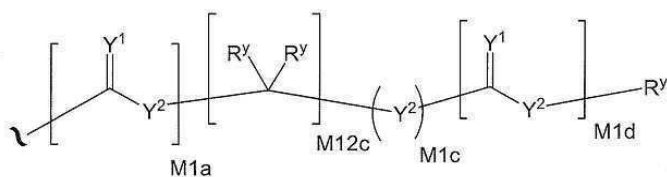
[0105] 상기 식에서,

[0106] 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O , CR_2 , NR , $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, $\text{N}-\text{NR}_2$, S , $\text{S}-\text{S}$, $\text{S}(\text{O})$, 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 이고;

[0107] 각각의 Y^3 은 독립적으로 O , S , 또는 NR 이며;

[0108] M_2 는 0, 1 또는 2이고;

[0109] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이며:



[0110]

[0111] 상기 식에서:

[0112] 각각의 M_{1a} , M_{1c} , 및 M_{1d} 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0113] M_{12c} 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며;

[0114] 각각의 R^y 는 독립적으로 H , F , Cl , Br , I , OH , R , $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $^+\text{N}(\text{R})_3$, $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR})$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, 또는 W^3 이고; 또는 함께 취해질 때, 동일 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0115] 각각의 R 은 독립적으로 H , (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8)

알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로사이클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로사이클릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이며;

[0116] W³은 W⁴ 또는 W⁵이고; W⁴는 R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, 또는 -SO₂W⁵이며; W⁵는 카보사이클 또는 헤테로사이클 이되, W⁵는 0 내지 3개의 R^y 기로 기로 독립적으로 치환되고;

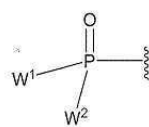
[0117] 각각의 R⁸은 할로젠, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₄-C₈)카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬, 아릴(C₁-C₈)알킬, OR¹¹ 또는 SR¹¹이며;

[0118] 각각의 R⁹는 독립적으로 H, 할로젠, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹이고;

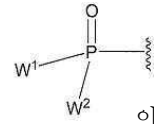
[0119] 각각의 R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₄-C₈)카보사이클릴알킬, 선택 적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬 또는 아릴(C₁-C₈)알 킬이며; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 그것들이 모두 부착된 질소와 함께 취해져서 3 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성 하되, 상기 헤테로사이클릭 고리 중 임의의 하나의 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 선택적으로 대체될 수 있고;

[0120] 각각의 R⁶, R¹¹ 또는 R¹²의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 하이드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 선택적으로 치환되되; 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 비 말단 탄소 원자 중 하나 이상은 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 선택적으로 대체될 수 있다.

[0121] 화학식 III의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 한 실시형태에서, 화학식 III의 R⁶은 N₃, CN, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 또는 (C₂-C₈)치환된 알키닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁶은 CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁶은 CN이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁶은 메틸이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R²는 OR^a이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R²는 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R²는 F이다. 이 실시형태의 다른 양태에 서, 화학식 III의 R³은 OH, -OC(=O)R¹¹, 또는 -OC(=O)OR¹¹이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R³은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁸은 NR¹¹R¹²이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁸은 NH₂이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁸은 OR¹¹이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁸은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁹는 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에 서, 화학식 III의 R⁹는 NR¹¹R¹²이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R⁹는 NH₂이다. 이 실시형태의



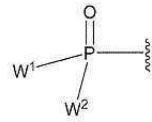
다른 양태에서, 화학식 III의 R⁷은 H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ 또는 이다. 이 실시형태의 다른 양



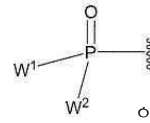
태에서, 화학식 III의 R^7 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^7 은

[0122]

화학식 III의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 다른 실시형태에서, 화학식 III의 R^6 은 N_3 , CN, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이고 R^8 은 NH_2 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^6 은 CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^6 은 CN이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^6 은 메틸이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 OR^a 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 OH, $-OC(=O)R^{11}$, 또는 $-OC(=O)OR^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 F이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^3 은 OH, $-OC(=O)R^{11}$, 또는 $-OC(=O)OR^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^3 은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^9 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^9 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^9 은 NH_2 이다. 이 실시형태의 다른 양태에



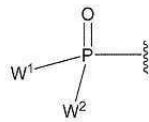
서, 화학식 III의 R^7 은 H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ 또는



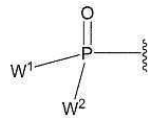
식 III의 R^7 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^7 은

[0123]

화학식 III의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 다른 실시형태에서, 화학식 III의 R^6 은 CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이며, R^8 은 NH_2 이고, R^9 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^6 은 CN이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^6 은 메틸이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 OR^a 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 OH, $-OC(=O)R^{11}$, 또는 $-OC(=O)OR^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^2 는 F이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^3 은 OH, $-OC(=O)R^{11}$, 또는 $-OC(=O)OR^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^3 은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^7 은 H,



$-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ 또는



시형태의 다른 양태에서, 화학식 III의 R^7 은

[0124]

화학식 III의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 다른 실시형태에서, 파라믹소비리대 감염은 파라믹소비리나 바이러스에 의해 야기된다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 파라믹소비리나 바이러스는 파라인플루엔자, 홍역 또는 볼거리 바이러스이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 파라믹소비리나 바이러스는 레스피로바이러스 바이러스이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 파라믹소비리나 바이러스는 1형 또는 3형 인간 파라인플루엔자 바이러스이다.

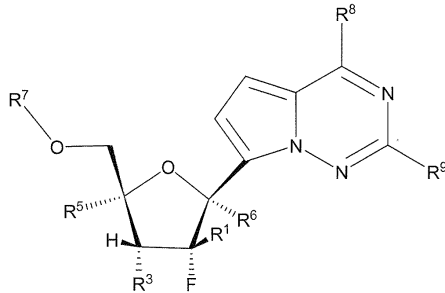
[0125]

화학식 III의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 감염의 치료방법의 다른 실시형태에서, 파라

믹소비리대 감염은 뉴모비리내 바이러스에 의해 야기된다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 뉴모비리내 바이러스는 호흡기세포융합 바이러스이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 뉴모비리내 바이러스는 인간 호흡기세포융합 바이러스이다.

[0126] 한 실시형태에서, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르가 제공되되:

[0127] [화학식 IV]



[0128]

[0129] 상기 식에서:

[0130] 각각의 R^1 은 H 또는 할로젠이며;

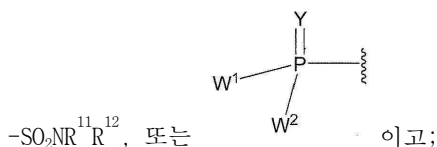
[0131] 각각의 R^3 또는 R^5 는 독립적으로 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N^3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이고;

[0132] R^6 은 OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이며;

[0133] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0134] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, 또는 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 이며;

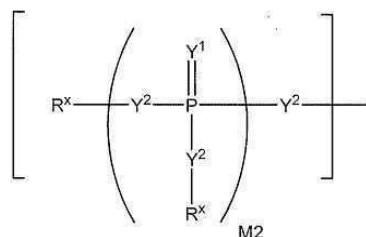
[0135] R^7 은 H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$,



[0136] 각각의 Y 또는 Y^1 은 독립적으로 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 이며;

[0137] W^1 및 W^2 는 함께 취해질 때 $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$ 이고; 또는 W^1 또는 W^2 중 하나는 R^3 또는 R^4 중 하나와 함께 $-Y^3-$ 이며 W^1 또는 W^2 의 나머지는 하기 화학식 Ia이고; 또는 W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 하기 화학식 Ia의 기이다:

[0138] [화학식 Ia]



[0139]

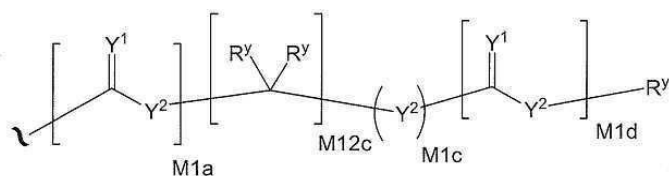
[0140] 상기 식에서,

[0141] 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), 또는 $S(O)_2$ 이고;

[0142] 각각의 Y^3 은 독립적으로 O, S, 또는 NR이며;

[0143] M_2 는 0, 1 또는 2이고;

[0144] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이며:



[0145]

[0146] 상기 식에서:

[0147] 각각의 M_{1a} , M_{1c} , 및 M_{1d} 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0148] M_{12c} 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며;

[0149] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, 또는 W^3 이고; 또는 함께 취해질 때, 동일 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0150] 각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로사이클릴, C_2-C_{20} 치환된 헤테로사이클릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이며;

[0151] W^3 은 W^4 또는 W^5 이고; W^4 는 R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, 또는 $-SO_2W^5$ 이며; W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 이되, W^5 는 0 내지 3개의 R^y 기로 독립적으로 치환되고;

[0152] 각각의 R^8 은 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, OR^{11} 또는 SR^{11} 이며;

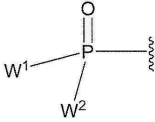
[0153] 각각의 R^9 는 독립적으로 H, 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$,

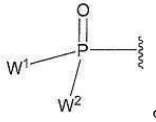
$-\text{CH}=\text{NHR}^{11}$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{OR}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, R^{11} , OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

[0154] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_8)$ 알킬, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1-\text{C}_8)$ 알킬 또는 아릴(C_1-C_8)알킬이며; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그것들이 모두 부착된 질소와 함께 취해져서 3 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성 하되, 상기 헤테로사이클릭 고리 중 임의의 하나의 탄소 원자는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NR}^a$ -로 선택적으로 대체될 수 있고;

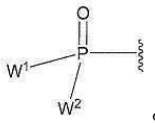
[0155] 각각의 R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴(C_1-C_8)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 하이드록시, CN, N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 또는 OR^a 로 선택적으로 치환되되; 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비말단 탄소 원자 중 하나 이상은 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NR}^a$ -로 선택적으로 대체될 수 있다.

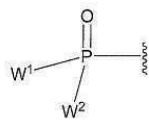
[0156] 화학식 IV의 화합물의 한 실시형태에서, R^6 은 N_3 , CN, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 CN이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 메틸이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^1 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^3 은 OH, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, 또는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^3 은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^8 은 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^8 은 NH_2 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^8 은 OR^{11} 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^8 은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^9 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^9 은 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^9 은 NH_2 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^7 은 H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$,

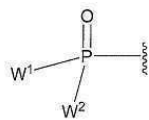
$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 또는  이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^7 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서,

R^7 은  이다.

[0157] 화학식 IV의 화합물의 다른 실시형태에서, R^6 은 N_3 , CN, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이고 R^8 은 NH_2 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 CN이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 메틸이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^1 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^3 은 OH, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, 또는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^3 은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^9 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^9 은 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^9 은 NH_2 이다.

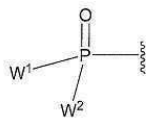
이 실시형태의 다른 양태에서, R^7 은 H, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 또는  이다. 이 실시형태의 다른 양



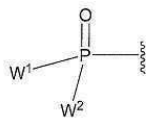
태에서, R^7 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^7 은 이다.

[0158]

화학식 IV의 화합물의 다른 실시형태에서, R^6 은 CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이며, R^8 은 NH_2 이고, R^9 는 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^1 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 CN이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^6 은 메틸이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^3 은 OH, $-OC(=O)R^{11}$, 또는 $-OC(=O)OR^{11}$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^3 은 OH이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^7 은 H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ 또는



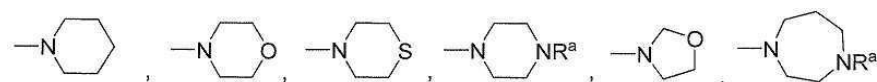
이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^7 은 H이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^7 은



이다.

[0159]

다른 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 포유류에서 파라믹소비리대 감염의 치료방법이 제공되되, R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카보사이클릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 둘 다 부착된 질소와 함께, 3 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 상기 헤테로사이클릭 고리의 임의의 한 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 선택적으로 대체될 수 있다. 따라서, 예로서 제한하지 않고, 모이어티 $-NR^{11}R^{12}$ 는 헤테로사이클:



[0160]

등으로 표시될 수 있다.

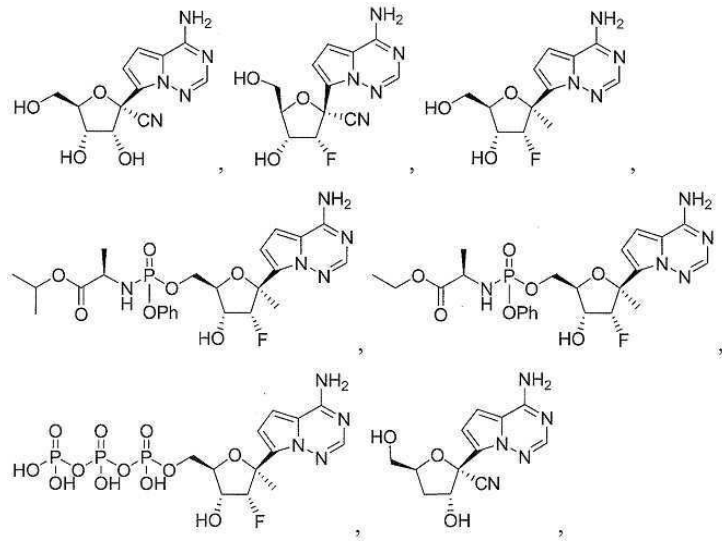
[0161]

다른 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 포유류에서 파라믹소비리대 감염의 치료방법이 제공되되, 각각의 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이되, 상기 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 하이드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 선택적으로 치환된다. 따라서 예로서 제한 없이, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 는 $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ 등과 같은 모이어티를 표시한다.

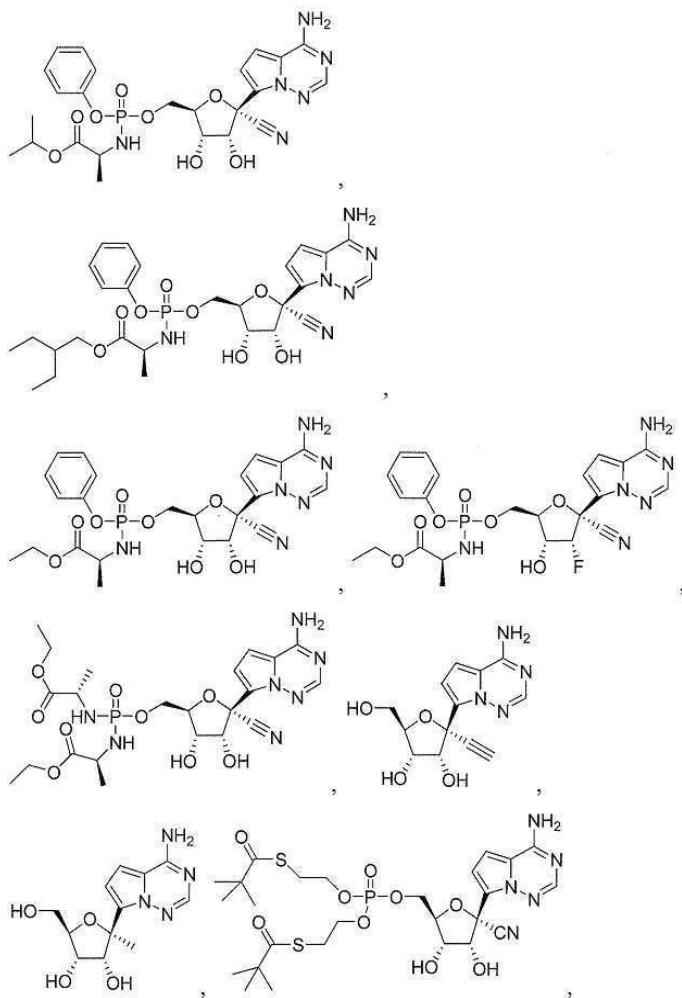
[0162]

다른 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 포유류에서 파라믹소비리대 감염의 치료방법이 제공되되, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 는 (C_1-C_8) 알킬이며, 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비말단 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 선택적으로 대체될 수 있다. 따라서, 예로서 제한 없이, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 는 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ 등과 같은 모이어티를 표시할 수 있다.

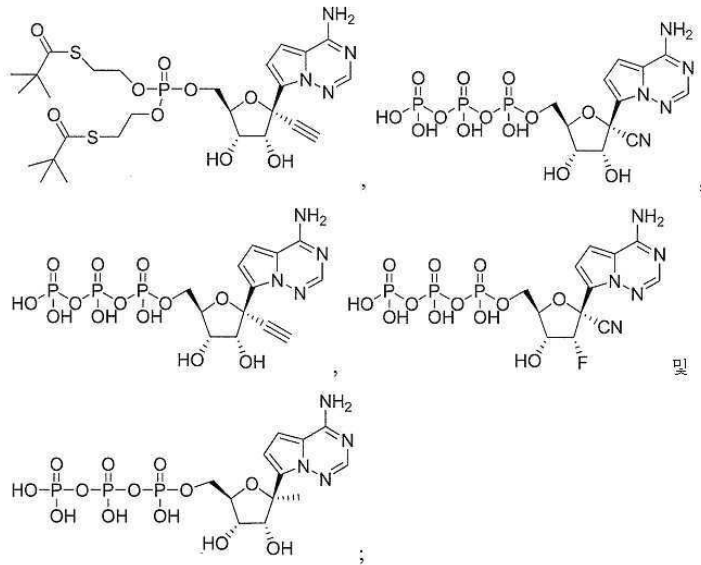
[0163] 다른 실시형태에서,



[0164]



[0165]

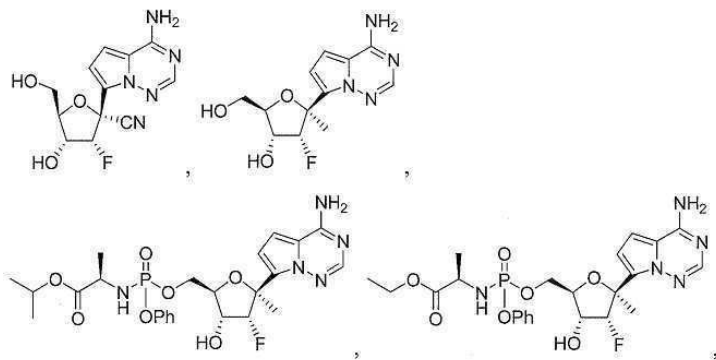


[0166]

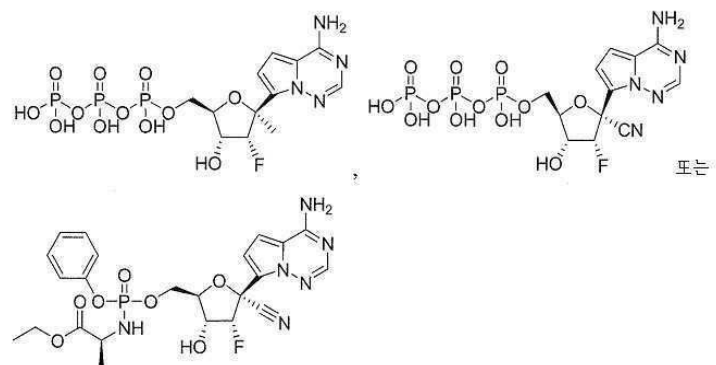
로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 샘플 내 파라믹소비리대 감염의 치료방법이 제공된다.

[0167]

다른 실시형태에서,



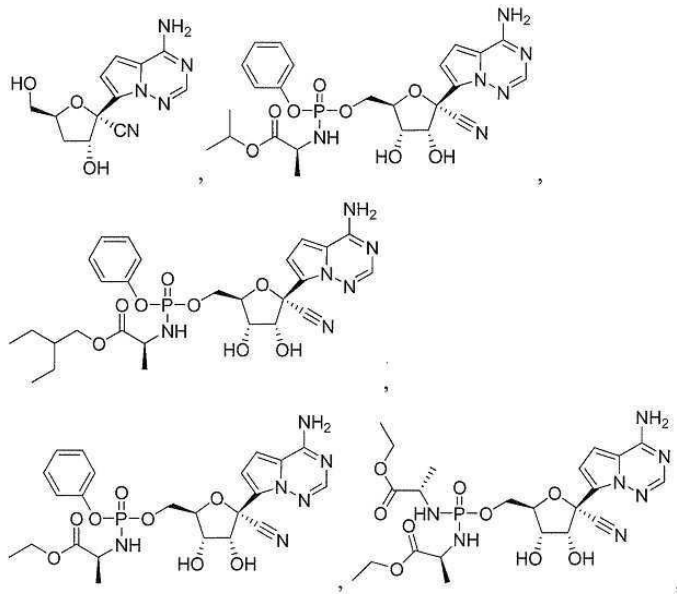
[0168]



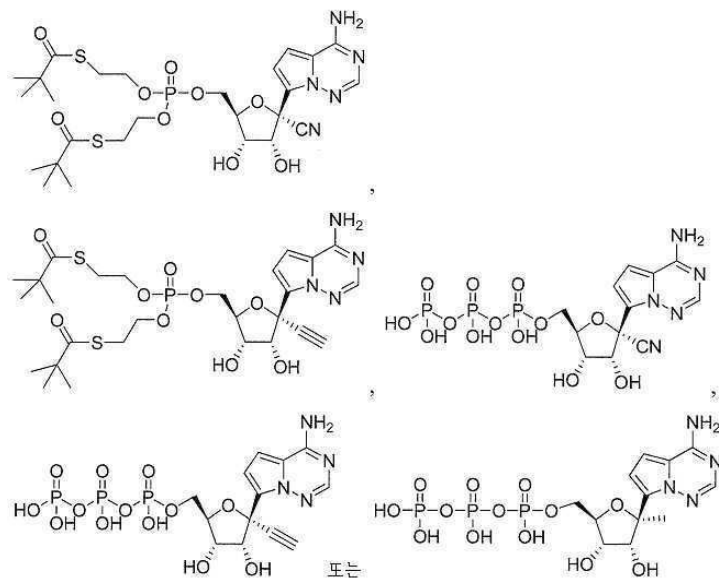
[0169]

인 화학식 IV의 화합물; 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르가 제공된다.

[0170] 다른 실시형태에서,



[0171]



[0172]

으로 허용가능한 염 또는 에스테르가 제공된다. 인 화학식 I의 화합물; 또는 이들의 약제학적

[0173]

정의

[0174]

달리 언급되지 않는다면, 본 명세서에 사용되는 다음의 용어 및 어구는 다음의 의미를 가지는 것으로 의도된다:

[0175]

상표명이 본 명세서에서 사용될 때, 출원인은 상표명 제품 및 상표명 제품의 활성 약제학적 성분(들)을 독립적으로 포함하는 것을 의도한다.

[0176]

본 명세서에서 사용되는 "본 발명의 화합물" 또는 화학식 I의 화합물"은 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 유사하게, 분리가능한 중간체에 대해, 어구 "화학식 (수)의 화합물"은 화학식의 화합물 및 이것의 약제학적으로 허용가능한 염을 의미한다.

[0177]

"알킬"은 정상, 2차, 3차 또는 사이클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자(즉, C₁-C₈ 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬 기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(*n*-Pr, *n*-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(*i*-Pr, *i*-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (*n*-Bu, *n*-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (*i*-Bu, *i*-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(*s*-Bu, *s*-부틸,

-CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-뷰틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-뷰틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-뷰틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-뷰틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-뷰틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-다이메틸-2-뷰틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-다이메틸-2-뷰틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 및 옥틸(-CH₂)₇CH₃)을 포함한다.

[0178] "알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 알킬 기가 산소 원자를 통해 모 분자에 부착되는 화학식 -O-알킬을 가지는 기를 의미한다. 알콕시 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₂ 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시 기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메톡시(-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시(-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-뷰톡시(-O-C(CH₃)₃ 또는 -OtBu) 등을 포함한다.

[0179] "할로알킬"은 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체되는 상기 정의한 바와 같은 알킬 기이다. 할로알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₁-C₂₀ 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₂ 할로알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬 기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ 등을 포함한다.

[0180] "알케닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp² 이중 결합을 가지는 정상, 2차, 3차 또는 사이클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₂-C₂₀ 알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C₂-C₈ 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₂-C₆ 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에틸렌 또는 비닐(-CH=CH₂), 알릴(-CH₂CH=CH₂), 사이클로펜테닐(-C₅H₇), 및 5-헥세닐(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)을 포함한다.

[0181] "알키닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 가지는 정상, 2차, 3차 또는 사이클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₂-C₂₀ 알키닐), 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C₂-C₈ 알킨), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₂-C₆ 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐 기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세틸렌(-C≡CH), 프로파길(-CH₂C≡CH) 등을 포함한다.

[0182] "알킬렌"은 모 알칸의 동일 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 2가 라디칼 중심을 가지는 분지쇄 또는 직쇄 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼을 말한다. 예를 들어, 알킬렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알킬렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸렌 (-CH₂-), 1,1-에틸(-CH(CH₃)-), 1,2-에틸(-CH₂CH₂-), 1,1-프로필(-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-프로필(-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-프로필(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-뷰틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함한다.

[0183] "알케닐렌"은 모 알켄의 동일 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 가지는 불포화된 분지쇄 또는 직쇄 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼을 말한다. 예를 들어, 알케닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알케닐렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 1,2-에틸렌(-CH=CH-)을 포함한다.

[0184] "알키닐렌"은 모 알킨의 동일 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 가지는 불포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼을 말한다. 예를 들어, 알키닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알키닐렌 라디칼은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세틸렌(-C≡C-), 프로파길(-CH₂C≡C-), 및 4-펜티닐(-CH₂CH₂CH₂C≡C-)을 포함한다.

- [0185] "아미노"는 일반적으로 화학식 $-N(X)_2$ 를 가지는 암모니아의 유도체로 생각될 수 있는 질소 라디칼을 말하며, 여기서 각각의 "X"는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 카보사이클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴 등이다. 질소의 혼성화는 대략 sp^3 이다. 아미노의 비제한적 유형은 $-NH_2$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{카보사이클릴})_2$, $-NH(\text{카보사이클릴})$, $-N(\text{헤테로사이클릴})_2$, $-NH(\text{헤테로사이클릴})$, $-N(\text{아릴})_2$, $-NH(\text{아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{헤테로사이클릴})$, $-N(\text{카보사이클릴})(\text{헤테로사이클릴})$, $-N(\text{아릴})(\text{헤테로아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{헤테로아릴})$ 등을 포함한다. 용어 "알킬아미노"는 적어도 하나의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 말한다. 아미노 기의 비제한적 예는 $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(\text{페닐})$, $-N(\text{페닐})_2$, $-NH(\text{벤질})$, $-N(\text{벤질})_2$ 등을 포함한다. 치환된 알킬아미노는 일반적으로 본 명세서에서 정의되는 적어도 하나의 치환된 알킬이 아미노 질소 원자에 부착된 상기 정의된 알킬아미노 기를 말한다. 치환된 알킬아미노의 비제한적 예는 $-NH(\text{알킬렌}-C(O)-OH)$, $-NH(\text{알킬렌}-C(O)-O\text{-알킬})$, $-N(\text{알킬렌}-C(O)-OH)_2$, $-N(\text{알킬렌}-C(O)-O\text{-알킬})_2$ 등을 포함한다.
- [0186] "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 벤젠(예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유래된 라디칼을 포함한다.
- [0187] "아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단의 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 치환된 비고리 알킬 라디칼을 말한다. 전형적인 아릴알킬 기는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2 나프토펜일에탄-1-일 등을 포함한다. 아릴알킬 기는 7 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 예를 들어 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0188] "아릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단의 또는 sp^3 탄소 원자이지만 또한 sp^2 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 치환된 비고리 알케닐 라디칼을 말한다. 아릴알케닐의 아릴 부분은, 예를 들어 본 명세서에 개시된 임의의 아릴 기를 포함할 수 있고, 아릴알케닐의 알케닐 부분은, 예를 들어 본 명세서에 개시된 임의의 알케닐 기를 포함한다. 아릴알케닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 예를 들어 알케닐 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자이고 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0189] "아릴알키닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단의 또는 sp^3 탄소 원자이지만 또한 sp 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 치환된 비고리 알키닐 라디칼을 말한다. 아릴알키닐의 아릴 부분은, 예를 들어 본 명세서에 개시된 임의의 아릴 기를 포함할 수 있으며, 아릴알키닐의 알키닐 부분은, 예를 들어 본 명세서에 개시된 임의의 알키닐 기를 포함할 수 있다. 아릴알키닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 예를 들어 알키닐 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자이고 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.
- [0190] 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 알콕시, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 등에 대해 용어 "치환된"은, 예를 들어 "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로사이클릴", 및 "치환된 카보사이클릴"은 하나 이상의 수소 원자가 비수소 치환체로 각각 독립적으로 치환되는 각각의 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 카보사이클릴을 의미한다. 전형적인 치환체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR_2^b$, $-N^+R_3^b$, $=NR^b$, CX_3 , $-CN$, $-OCN$, SCN , $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR_2^b$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR_2^b$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR_2^b$, $-C(S)NR_2^b$, $-C(=NR^b)NR_2^b$ 를 포함하며, 각각의 X는 독립적으로 할로젠: F, Cl, Br, 또는 I이며; 각각의 R^b 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, a 헤테로사이클, 또는 보호기 또는 프로드러그 모이어티이다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 기는 또한 유사하게 치환될 수 있다. 달리 표시되지 않는다면, 용어 "치환된"은 치환가능한 2 이상의 모이어티를 가지는 아릴알킬과 같은 기와 함께 사용될 때, 치환체는 아릴 모이어티, 알킬 모이어티 또는 둘 다에

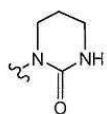
부착될 수 있다.

[0191] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 생물학적 시스템에 투여될 때 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매된 화학적 반응(들), 광분해, 및/또는 대사적 화학 반응(들)의 결과로서 약물 물질, 즉 활성 성분을 만드는 임의의 화합물을 말한다. 따라서 프로드러그는 치료적으로 활성인 화합물의 공유적으로 변형된 유사체 또는 잠재적인 형태이다.

[0192] 당업자는 허용가능하게 안정한 약제학적 조성물로 조제될 수 있는 약제학적으로 유용한 화합물을 제공하도록 화학식 I 내지 IV의 화합물의 치환체 및 다른 모이어티가 충분히 안정한 화합물을 제공하기 위하여 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 가지는 화학식 I 내지 IV의 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다.

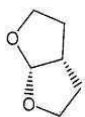
[0193] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자, 예컨대 O, N, 또는 S로 치환된 알킬 기를 말한다. 예를 들어 모 분자에 부착된 알킬 기의 탄소 원자가 헤테로 원자(예를 들어 O, N, 또는 S)로 치환된다면, 결과 헤테로알킬 기는 각각 알콕시 기(예를 들어, $-OCH_3$ 등), 아민(예를 들어, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 기(예를 들어, $-SCH_3$)이다. 모 분자에 부착되지 않은 알킬 기의 말단 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)로 치환된다면, 결과 헤테로알킬 기는 각각 알킬 에터(예를 들어, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 등), 알킬 아민(예를 들어, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 에터(예를 들어, $-CH_2-S-CH_3$)이다. 알킬 기의 말단 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)로 치환된다면, 결과 헤테로알킬 기는 각각 하이드록시알킬 기(예를 들어, $-CH_2CH_2-OH$), 아미노알킬 기(예를 들어, $-CH_2NH_2$), 또는 알킬 티올기(예를 들어, $-CH_2CH_2-SH$)이다. 헤테로알킬 기는, 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. C_1-C_6 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 헤테로알킬 기를 의미한다.

[0194] 본 명세서에 사용되는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 예로서 및 제한 없이 문헌[Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry(W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapter 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs](John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 Volume 13, 14, 16, 19, 및 28; 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 헤테로사이클을 포함한다. 본 발명의 한 특이적 실시형태에서, "헤테로사이클"은 본 명세서에서 정의되는 "카보사이클"을 포함하되, 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4) 탄소 원자는 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)로 치환되었다. 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 포화된 고리, 부분적으로 불포화된 고리, 및 방향족 고리(즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 치환된 헤테로사이클릴은, 예를 들어 카보닐 기를 포함하는 본 명세서에 개시된 임의의 치환체로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함한다. 카보닐 치환된 헤테로사이클릴의 비제한적 예는:



[0195] 이다.

[0196] 헤테로사이클의 예는, 예로서 제한 없이, 피리딘, 다이하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘(피페리딘), 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황 산화된 테트라하이드로티오펜, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리돈일, 피롤리디닐, 2-피롤리돈일, 피롤리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로아이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트라이아지닐, 6H-1,2,5-티아다리아지닐, 2H,6H-1,5,2-다이티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 아이소벤조푸라닐, 크로메닐, 쟁테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 아이소티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 아이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴, β -카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 아이소크로만일, 크로만일, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 퀴뉴클리디닐, 모폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라하이드로푸라닐:



이다.

[0197]

[0198]

예로서 및 제한 없이, 탄소 결합 헤테로사이클은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5, 아이속사졸, 피라졸, 또는 아이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 또는 아이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다. 또한 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0199]

예로서 및 제한 없이, 질소 결합 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 아이소인돌, 또는 아이소인돌린의 위치 2, 모폴린의 위치 4, 및 카바졸, 또는 β -카볼린의 위치 9에서 결합된다. 훨씬 더 전형적으로, 질소 결합 헤테로사이클은 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0200]

"헤테로사이클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단의 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로사이클릭 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알킬렌-모이어티)로 치환된 비고리 알킬 라디칼을 말한다. 전형적인 헤테로사이클릴 알킬 기는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 헤테로사이클릴- CH_2 -, 2-(헤테로사이클릴)에탄-1-일 등을 포함하되, "헤테로사이클릴" 부분은 문헌[[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry](#)]에 기재된 것을 포함하는 상기 기재된 임의의 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 당업자는 또한 결과 기가 화학적으로 안정하다는 조건 하에 헤테로사이클릴 기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로사이클릴 알킬의 알킬 부분에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알킬 기는 3 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예를 들어 아릴알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자이며, 헤테로사이클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자이다. 헤테로사이클릴알킬의 예는, 예로서 및 제한 없이, 5-원 황, 산소, 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 예컨대 티아졸릴메틸, 2-티아졸릴에탄-1-일, 이미다졸릴메틸, 옥사졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸 등, 6-원 황, 산소, 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 예컨대 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모폴리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리디질메틸, 피리미딜메틸, 피라지닐메틸 등을 포함한다.

[0201]

"헤테로사이클릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단의 또는 sp^3 탄소 원자이지만 또한 sp^2 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알케닐렌-모이어티)로 치환된 비고리 알케닐 라디칼을 말한다. 헤테로사이클릴 알케닐 기의 헤테로사이클릴 부분은 문헌[[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry](#)]에 기재된 것을 포함하여 본 명세서에 기재된 임의의 헤테로사이클릴 기를 포함하며, 헤테로사이클릴 알케닐기의 알케닐 부분은 본 명세서에 개시된 임의의 알케닐 기를 포함한다. 또한 당업자는 결과 기가 화학적으로 안정하다는 조건 하에 헤테로사이클릴기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로사이클릴 알케닐의 알케닐 부분에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알케닐 기는 4 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예를 들어 헤테로사이클릴 알케닐 기의 알케닐 부분은 2 내지 6개의 탄소 원자이고 헤테로사이클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0202]

"헤테로사이클릴알키닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단의 또는 sp^3 탄소 원자이지만 또한 sp 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알키닐렌-모이어티)로 치환된 비고리 알키닐 라디칼을 말한다. 헤테로사이클릴 알키닐 기의 헤테로사이클릴 부분은 문헌[[Principles of Modern Heterocyclic Chemistry](#)]에 기재된 것을 포함하여 본 명세서에 기재된 임의의 헤테로사이클릴 기를 포함하며, 헤테로사이클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 본 명세서에 개시된 임의의 알키닐 기를 포함한다. 또한 당업자는 결과 기가 화학적으로 안정하다는 조건 하에 헤테로사이클릴기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로사이클릴 알키닐의 알키닐 부분에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴 알키닐 기는 4 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예를 들어 헤테로사이클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 2 내지 6개의

탄소 원자이고 헤테로사이클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0203] "헤테로아릴"은 고리 내에 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 방향족 헤테로사이클릴을 말한다. 방향족 고리 내에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적 예는 산소, 황, 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비제한적 예는 "헤테로사이클릴"의 정의에 열거된 모든 방향족 고리를 포함하며, 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 퓨리닐, 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 카바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질 등을 포함한다.

[0204] "카보사이클" 또는 "카보사이클릴"은 포화된(즉, 사이클로알킬), 부분적으로 불포화된(예를 들어, 사이클로알케닐, 사이클로알카다이엔일 등) 또는 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 방향족 고리, 바이사이클로서 7 내지 12 탄소 원자, 및 폴리사이클로서 약 20개까지의 탄소 원자를 말한다. 모노사이클릭 카보사이클은 3 내지 7개의 고리 원자, 훨씬 더 전형적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 가진다. 바이사이클릭 카보사이클은, 예를 들어 바이사이클로[4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열되는 7 내지 12 고리 원자, 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열되는 9 또는 10 고리 원자, 또는 스피로-융합된 고리를 가진다. 1고리 카보사이클의 비제한적 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일, 및 페닐을 포함한다. 바이사이클로 카보사이클의 비제한적 예는 나프틸, 테트라하이드로나프탈렌, 및 데칼린을 포함한다.

[0205] "카보사이클릴알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 중 하나가 본 명세서에 기재된 카보사이클릴 라디칼로 치환된 비고리 알킬 라디칼을 말한다. 전형적이지만 비제한적인 카보사이클릴알킬 기는 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸메틸 및 사이클로헥실메틸을 포함한다.

[0206] "아릴헤테로알킬"은 (탄소 원자 또는 헤테로원자 중 하나에 부착될 수 있는) 수소 원자가 본 명세서에 정의된 아릴 기로 치환된 헤테로알킬을 말한다. 아릴 기는 헤테로알킬 기의 탄소 원자에 또는 헤테로알킬 기의 헤테로원자에 결합될 수 있으며, 단 결과 아릴헤테로알킬 기는 화학적으로 안정한 모이어티를 제공한다. 예를 들어, 아릴헤테로알킬 기는 화학식 -알킬렌-O-아릴, -알킬렌-O-알킬렌-아릴, -알킬렌-NH-아릴, -알킬렌-NH-알킬렌-아릴, -알킬렌-S-아릴, -알킬렌-S-알킬렌-아릴 등을 가질 수 있다. 추가로 상기 화학식 내 임의의 알킬렌 모이어티는 본 명세서에 정의된 또는 예시된 임의의 치환체로 추가로 치환될 수 있다.

[0207] "헤테로아릴알킬"은 수소 원자가 본 명세서에 정의된 헤테로아릴 기로 치환된 본 명세서에 정의된 알킬 기를 말한다. 헤테로아릴 알킬의 비제한적 예는 -CH₂-피리디닐, -CH₂-피롤릴, -CH₂-옥사졸릴, -CH₂-인돌릴, -CH₂-아이소인돌릴, -CH₂-퓨리닐, -CH₂-푸라닐, -CH₂-티에닐, -CH₂-벤조푸라닐, -CH₂-벤조티오펜닐, -CH₂-카바졸릴, -CH₂-이미다졸릴, -CH₂-티아졸릴, -CH₂-아이속사졸릴, -CH₂-피라졸릴, -CH₂-아이소티아졸릴, -CH₂-퀴놀릴, -CH₂-아이소퀴놀릴, -CH₂-피리다질, -CH₂-피리미딜, -CH₂-피라질, -CH(CH₃)-피리디닐, -CH(CH₃)-피롤릴, -CH(CH₃)-옥사졸릴, -CH(CH₃)-인돌릴, -CH(CH₃)-아이소인돌릴, -CH(CH₃)-퓨리닐, -CH(CH₃)-푸라닐, -CH(CH₃)-티에닐, -CH(CH₃)-벤조푸라닐, -CH(CH₃)-벤조티오펜닐, -CH(CH₃)-카바졸릴, -CH(CH₃)-이미다졸릴, -CH(CH₃)-티아졸릴, -CH(CH₃)-아이속사졸릴, -CH(CH₃)-피라졸릴, -CH(CH₃)-아이소티아졸릴, -CH(CH₃)-퀴놀릴, -CH(CH₃)-아이소퀴놀릴, -CH(CH₃)-피리다질, -CH(CH₃)-피리미딜, -CH(CH₃)-피라질 등을 포함한다.

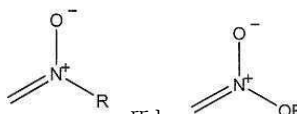
[0208] 화학식 I 내지 III의 화합물(예를 들어, 선택적으로 치환된 아릴 기)의 특정 모이어티에 대해 용어 "선택적으로 치환된"은 모든 치환체가 수소로 치환된 모이어티 또는 모이어티의 하나 이상의 수소가 "치환된"의 정의 하에 열거된 것과 같은 치환체로 치환될 수 있는 모이어티를 말한다.

[0209] 화학식 I 내지 III의 화합물의 특정 모이어티에 대해 용어 "선택적으로 대체된"(예를 들어, 상기 (C₁-C₈)알킬의 탄소 원자는 -O-, -S-, 또는 -NR^a-로 선택적으로 대체될 수 있다)은 (C₁-C₈)알킬의 메틸렌 기의 하나 이상이 0, 1, 2, 또는 그 이상의 특정된 기(예를 들어, -O-, -S-, 또는 -NR^a-)로 대체될 수 있다는 것을 의미한다.

[0210] 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 모이어티에 대해서 용어 "비말단 탄소 원자(들)"는 모이어티의 첫 번째 탄소 원자와 모이어티의 마지막 탄소 원자 사이에 끼어있는 모이어티 내 탄소 원자를 말한다. 따라서, 예로서 및 제한 없이, 알킬 모이어티 -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ 또는 알킬렌 모이어티

$-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2-$ 에서, C^* 원자는 비말단 탄소 원자가 되는 것으로 생각된다.

[0211] 특정 Y 및 Y^1 대체물은 질소 산화물, 예컨대 $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$ 또는 $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$ 이다. 본 명세서에서 나타내는 탄소 원자에



부착된 이들 질소 산화물은 또한 각각 또는 와 같은 전하 분리 기로 표시될 수 있으며, 본 발명을 설명하는 목적을 위해 앞서 언급한 표현과 동등한 것으로 의도된다.

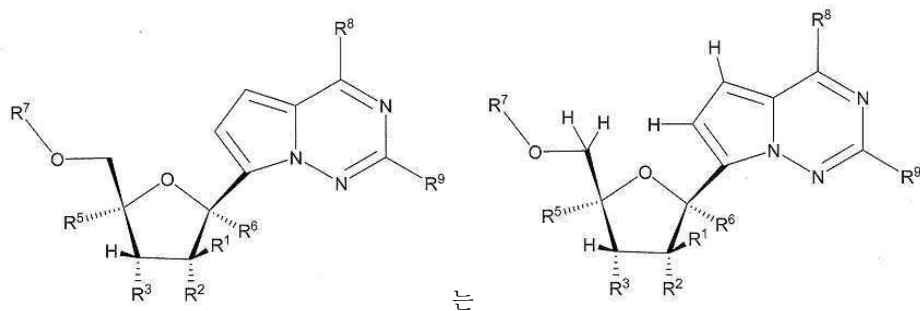
[0212] "링커" 또는 "연결"은 공유 결합 또는 원자의 쉘을 포함하는 화학적 모이어티를 의미한다. 링커는 알콕시(예를 들어 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노(예를 들어, 폴리에틸렌아미노, Jeffamine(상표명)); 및 숙시네이트, 숙신아마이드, 다이글라이콜레이트, 말로네이트 및 카프로아마이드를 포함하는 2산 에스테르 및 아마이드의 반복 단위를 포함한다.

[0213] "산소-연결된", "질소-연결된", "탄소-연결된", "황-연결된", 또는 "인-연결된"과 같은 용어는 2개의 모이어티 사이의 결합이 모이어티 내 한 유형의 원자보다 더 많이 사용된다면, 모이어티 사이에 형성된 결합은 특정된 원자를 통하는 것을 의미한다. 예를 들어 질소-연결 아미노산은 아미노산의 산소 또는 탄소 원자를 통하기보다는 아미노산의 질소-원자를 통해 결합된다.

[0214] 화학식 I 내지 IV의 화합물의 일부 실시형태에서, W^1 또는 W^2 의 하나 이상은 독립적으로 질소-연결된 자연적으로 발생하는 α -아미노산 에스테르의 라디칼이다. 자연적으로 발생하는 아미노산의 예는 아이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린, 알라닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글라이신, 프롤린, 셀레노시스테인, 세린, 티로신, 알기닌, 히스티딘, 올니틴 및 타우린을 포함한다. 이들 아미노산의 에스테르는 치환체 R에 대해 기재된 임의의 것, 특히 R이 선택적으로 치환된 (C_1 - C_8)알킬인 것을 포함한다.

[0215] 용어 "퓨린" 또는 "피리미딘" 염기는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아데닌, N^6 -알킬퓨린, N^6 -아실퓨린(여기서 아실은 $\text{C}(\text{O})$ 이다)(알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬), N^6 -벤질퓨린, N^6 -할로퓨린, N^6 -비닐퓨린, N^6 -아세틸렌 퓨린, N^6 -아실 퓨린, N^6 -하이드록시알킬 퓨린, N^6 -알릴아미노퓨린, N^6 -티오알릴 퓨린, N^2 -알킬퓨린, N^2 -알킬-6-티오푸린, 티민, 사이토신, 5-플루오로사이토신, 5-메틸사이토신, 6-아자피리미딘, 예를 들어 6-아자사이토신, 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실, 예를 들어 5-플루오로우라실, C^5 -알킬피리미딘, C^5 -벤질피리미딘, C^5 -할로피리미딘, C^5 -비닐피리미딘, C^5 -아세틸렌 피리미딘, C^5 -아실 피리미딘, C^5 -하이드록시알킬 퓨린, C^5 -아미도피리미딘, C^5 -사이아노피리미딘, C^5 -5-요오도피리미딘, C^6 -요오도-피리미딘, C^5 -Br-비닐 피리미딘, C^6 -Br-비닐 피리미딘, C^5 -나이트로피리미딘, C^5 -아미노-피리미딘, N^2 -알킬퓨린, N^2 -알킬-6-티오푸린, 5-아자시디티닐, 5-아자우라실일, 트라이아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 및 피라졸로피리미디닐을 포함한다. 퓨린 염기는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 구아닌, 아데닌, 하이포잔틴, 2,6-다이아미노퓨린, 및 6-클로로퓨린을 포함한다. 화학식 I 내지 III의 퓨린 및 피리미딘 염기는 염기의 질소 원자를 통해 라이보스 당, 또는 이것의 유사체에 연결된다. 염기 상의 작용적 산소 및 질소 기는 필요하거나 원한다면 보호될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 트라이메틸실릴, 다이메틸헥실실릴, t-뷰틸다이메틸실릴, 및 t-뷰틸다이페닐실릴, 트라이틸, 알킬 기, 및 아실 기, 예컨대 아세틸 및 프로피오닐, 메탄설폰닐, 및 p-톨루엔설폰닐을 포함한다.

[0216] 달리 특정되지 않는다면, 화학식 I 내지 IV 화합물의 탄소 원자는 4의 원자수를 가지는 것으로 의도된다. 일부 화학적 구조식 표현에서, 탄소 원자가 4의 원자수를 만들도록 부착되는 충분한 수의 변수를 가지지 않는다면, 4의 원자수를 제공하는데 필요한 남아있는 탄소 치환체는 수소가 되는 것으로 추정되어야 한다. 예를 들어,



과 동일한 의미를 가진다.

"보호기"는 작용기의 특성 또는 전체로서 화합물의 특성을 가리거나 변경시키는 화합물의 모이어티를 말한다. 보호기의 화학적 구조는 매우 다양하다. 보호기의 한 작용은 모 약물 물질의 합성에서 중간체로 작용하는 것이다. 화학적 보호기 및 보호/탈보호를 위한 전략은 당업계에 잘 공지되어 있다. 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)]을 참조한다. 원하는 화학 반응의 효율을 보조하기 위하여 보호기는 종종 특정 작용기의 반응성을 가리도록, 예를 들어 명령된 및 계획된 방식으로 화학 결합을 가리거나 파괴하는 것이 이용된다. 화합물 작용기의 보호는 극성, 친유성(소수성)과 같은 보호된 작용기의 반응성 이외의 다른 물리적 특성, 및 보통의 분석 도구에 의해 측정될 수 있는 다른 특성을 변경한다. 화학적으로 보호된 중간체는 그 자체가 생물학적으로 활성이거나 불활성일 수 있다.

보호된 화합물은 또한 세포막을 통한 통과 및 효소 분해 또는 격리에 대한 저항성과 같은 시험관 내 및 생체 내에서 변경된, 일부 경우에 최적화된 특성을 나타낼 수 있다. 이 역할에서, 의도된 치료 효과를 가지는 보호된 화합물은 프로드러그로 언급될 수 있다. 보호기의 다른 작용은 모 약물이 프로드러그로 전환되는 것이며, 이에 의해 생체 내에서 프로드러그의 전환 시 모 약물이 방출된다. 활성 프로드러그가 모 약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있기 때문에, 프로드러그는 모 약물보다 생체 내에서 더 큰 효능을 소유할 수 있다. 보호기는 화학적 중간체의 예에서 시험관 내 또는 프로드러그의 경우에 생체 내에서 제거된다. 일반적으로 생성물이 약리학적으로 무해하다면 더 바람직하지만, 화학적 중간체의 경우, 탈보호 후 얻은 생성물, 예를 들어 알코올이 생리적으로 허용가능하다는 것은 특히 중요하지 않다.

"프로드러그 모이어티"는 대사작용 동안, 전신으로, 세포 내부에 가수분해, 효소적 절단에 의해, 또는 일부 다른 과정에 의해 활성 억제 화합물로부터 분리되는 불안정한 작용기를 의미한다(Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). 본 발명의 포스포네이트 프로드러그 화합물에 의한 효소적 활성화 메커니즘이 가능한 효소는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아미다제, 에스테라제, 미생물 효소, 포스포리파제, 콜린에스테라제 및 포스파제를 포함한다. 프로드러그 모이어티는 가용성, 흡수 및 친지질성을 향상시키도록 작용하여 약물 전달, 생체이용성 및 효율을 최적화할 수 있다.

프로드러그 모이어티는 활성 대사생성물 또는 약물 자체를 포함할 수 있다.

예시적인 프로드러그 모이어티는 가수분해적으로 민감한 또는 불안정한 아실옥시메틸 에스테르 $-CH_2OC(=O)R^{30}$ 및 아실옥시메틸 카보네이트 $-CH_2OC(=O)OR^{30}$ 을 포함하며, 여기서 R^{30} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 치환된 알킬, C_6-C_{20} 아릴 또는 C_6-C_{20} 치환된 아릴이다. 문헌[Farquhar et al (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324]; 또한 미국 특허 제 4816570호, 제4968788호, 제5663159호 및 제5792756호에 의해 아실옥시알킬 에스테르는 카복실산에 대한 프로드러그 전략으로 사용된 다음 포스페이트 및 포스포네이트에 적용된다. 본 발명의 특정 화합물에서, 프로드러그 모이어티는 포스페이트 기의 부분이다. 아실옥시알킬 에스테르는 세포 막을 가로지르는 인산의 전달을 위해 및 경구 생체이용성을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 아실옥시알킬 에스테르의 근접한 변이체인 알콕시카보닐옥시알킬 에스테르(카보네이트)는 또한 본 발명의 조합의 화합물에서 프로드러그 모이어티로서 경구 생체이용성을 향상시킬 수 있다. 예시적인 아실옥시메틸 에스테르는 피발로일옥시메톡시, (POM)- $CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$ 이다. 예시적인 아실옥시메틸 카보네이트 프로드러그 모이어티는 피발로일옥시메틸 카보네이트(POC)- $CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$ 이다.

포스페이트 기는 포스페이트 프로드러그 모이어티일 수 있다. 프로드러그 모이어티는, 예컨대 제한되는 것은 아니지만 피발로일옥시메틸 카보네이트(POC) 또는 POM 기를 포함하는 것과 같이 가수분해에 민감할 수 있다. 대안

적으로, 프로드러그 모이어티는 락테이트 에스테르 또는 포스포아미데이트-에스테르 기와 같은 효소적 강화 절단에 민감할 수 있다.

[0224] 인 기의 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르는 경구 생체이용성을 향상시키는 것으로 보고된다(DeLambert et al (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). 포스페이트에 대한 오쏘 위치에서 카복실산 에스테르를 함유하는 페닐 에스테르가 또한 기재되었다(Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). 벤질 에스테르는 모 인산을 만드는 것으로 보고된다. 일부 경우에 오쏘- 또는 파라-위치에서 치환체는 가수분해를 가속화할 수 있다. 아실화된 페놀 또는 알킬화된 페놀을 지니는 벤질 유사체는, 인산 및 퀴논 메타이드를 만들어내도록 벤질의 C-O 결합에서 차례로 절단하는 효소, 예를 들어 에스테라제, 옥시다제 등의 작용을 통해 페놀 화합물을 만들어낼 수 있다. 이 분류의 프로드러그의 예는 문헌[Mitchell et al (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345]; 브룩 등(Brook et al)의 WO 91/19721에 의해 기재된다. 또 다른 벤질 프로드러그는 벤질 메틸렌에 부착된 카복실 에스테르-함유기를 함유하는 것이 기재된다(Glazier et al WO 91/19721). 티오-함유 프로드러그는 포스포네이트 약물의 세포내 전달에 유용한 것으로 보고되었다. 이들 프로에스테르는 티올 기가 아실기에 의해 에스테르화되거나 다른 티올기와 조합되는 에틸티오 기를 함유하여 이황화물을 형성한다. 이황화물의 탈에스테르화 또는 환원은 이후에 인산 및 에피설파이드로 분해되는 유리 티오 중간체를 만들어낸다(Puech et al (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). 사이클릭 포스포네이트 에스테르는 또한 인-함유 화합물의 프로드러그로서 기재되었다(Erion et al, 미국특허 제6312662호).

[0225] 화학식 I 내지 IV의 범주 내에서 모든 거울상체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물, 호변체, 다형체, 유사다형체 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명에 의해 포괄되는 것임을 주목하여야 한다. 이러한 거울상체 및 부분입체이성질체의 모든 혼합물은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0226] 화학식 I 내지 IV 화합물의 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 상이한 다형체 또는 유사다형체로 존재할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 결정질 다형성은 상이한 결정 구조로 존재하는 결정질 화합물의 능력을 의미한다. 결정질 다형성은 결정 패킹(패킹 다형성) 내 차이점 또는 동일한 분자의 상이한 형태이성질체(입체형태 다형성) 사이의 패킹 내의 차이점으로부터 초래될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 결정질 유사다형성은 상이한 결정 구조 내 존재하는 화합물의 수화물 또는 용매화합물의 능력을 의미한다. 본 발명의 유사다형체는 결정 패킹 내 차이점(패킹 유사다형성)에 기인하여 또는 동일한 분자의 상이한 형태이성질체의 패킹 내 차이점(입체구조적 유사다형성)에 기인하여 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I 내지 III의 화합물의 모든 다형체 및 유사다형체 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0227] 화학식 I 내지 IV의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 무정형 고체로 존재할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 무정형 고체는 고체 내 원자 위치의 장범위 규칙(long-range order)이 없는 고체이다. 이 정의는 결정 크기가 2나노미터 또는 그 미만일 때도 적용된다. 용매를 포함하는 첨가제는 본 발명의 무정형을 만드는데 사용될 수 있다. 본 발명은 화학식 I 내지 IV의 화합물의 모든 무정형 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0228] 화학식 I 내지 IV의 화합물을 포함하는 선택된 치환체는 반복되는 정도로 제공된다. 이 내용에서, "반복되는 치환체"는 그 자체의 다른 경우를 인용할 수 있다. 이러한 치환체의 반복 특성 때문에, 이론적으로, 다수의 화합물이 임의의 주어진 실시형태에서 제공될 수 있다. 예를 들어, R^x 는 R^y 치환체를 포함한다. R^y 는 R일 수 있다. R은 W^3 일 수 있다. W^3 은 W^4 일 수 있고 W^4 는 R이거나 R^y 를 포함하는 치환체를 포함한다. 약효 화학의 당업자는 이러한 치환체의 전체 수가 의도된 화합물의 원하는 특성으로 합리적으로 제한된다는 것을 이해한다. 이러한 특성은, 예로서 및 제한 없이, 물리적 특성, 예컨대 분자량, 용해도 또는 로그 P, 적용 특성, 예컨대 의도된 표적에 대한 활성, 및 실행 특성, 예컨대 합성의 용이함을 포함한다.

[0229] 예로서 및 제한없이, W^3 및 R^y 는 특정 실시형태에서 반복 치환체이다. 전형적으로, 각각의 반복 치환체는 주어진 실시형태에서 독립적으로 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0회 일어날 수 있다. 더 전형적으로, 각각의 반복 치환체는 독립적으로 주어진 실시형태에서 12회 또는 그 미만으로 일어날 수 있다. 훨씬 더 전형적으로, 각각의 반복 치환체는 독립적으로 주어진 실시형태에서 3회 또는 그 미만으로 일어날 수 있다. 예를 들어, W^3 은 0 내지 8회 일어날 것이고, R^y 는 주어진 실시형태에서 0 내지 6회 일어날 것이다. 훨씬 더 전형적으로, W^3 은 주어진 실시형태에서 0 내지 6회 일어날 것이고, R^y 는 주어진 실시형태에서 0 내지 4회 일어날 것이다.

[0230] 반복 치환체는 본 발명의 의도된 양태이다. 약효 화학의 당업자는 이러한 치환체의 다양함을 이해한다. 반복 치환체가 본 발명의 실시형태에 제공되는 정도로, 전체 수는 상기 제시된 것과 같이 결정될 것이다.

[0231] 양과 관련되어 사용되는 수식어 "약"은 언급된 값을 포함하며 문맥으로 지시되는 의미를 가진다(예를 들어, 특정 양의 측정과 관련된 오차의 정도를 포함한다).

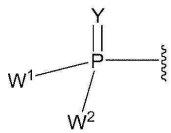
[0232] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하는"은 달리 언급되지 않는다면 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 질환, 또는 이러한 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상의 진행을 반전시키고, 완화하며, 억제하거나, 이들을 방지하는 것을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "치료"는 바로 위에 정의된 "치료하는"과 같은 치료 작용을 말한다.

[0233] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 이러한 조성물이 선택된 투여 경로로 투여될 때, 기도 및 폐의 분비물 및 조직에서, 또는 대안으로 피험자의 혈류에서 기대된 생리적 반응 또는 원하는 생물학적 효과를 제공하도록 처리되는 원하는 약물 수준을 제공하는데 필요한 본 명세서에 설명된 조성물에 존재하는 화학식 I 내지 IV의 화합물의 양이다. 정확한 양은 수많은 인자, 예를 들어 특정 화학식 I 내지 IV의 화합물, 조성물의 특이적 활성, 사용된 전달 장치, 조성물의 물리적 특징, 그것의 의도된 용도뿐만 아니라 질병 상태의 중증도, 환자 협조 등과 같은 환자 고려사항에 의존할 것이며, 본 명세서에 제공되는 정보를 기반으로 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0234] 용어 "생리 식염수"는 0.9% (w/v) NaCl를 함유하는 수용액을 의미한다.

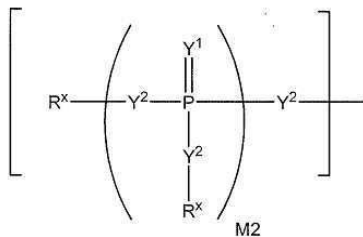
[0235] 용어 "고장 식염수"(hypertonic saline)는 0.9% (w/v) 초과 NaCl을 함유하는 수용액을 의미한다. 예를 들어, 3% 고장 식염수는 3% (w/v) NaCl를 함유한다.

[0236] 화학식 I 내지 IV의 화합물은 R⁷로서 포스페이트를 포함할 수 있으며, 이는 프로드러그 모이어티



일 수 있다, 각각의 Y 또는 Y¹은 독립적으로 O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), 또는 N-NR₂이고; W¹ 및 W²는 함께 취해질 때, -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-이고; 또는 W¹ 또는 W² 중 하나는 R³ 또는 R⁴ 중 하나와 함께 -Y³-이며 W¹ 또는 W²의 나머지는 하기 화학식 Ia이고; 또는 W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 하기 화학식 Ia의 기이다:

[0237] [화학식 Ia]



[0238]

[0239] 상기 식에서,

[0240] 각각의 Y²는 독립적으로 결합, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O), 또는 S(O)₂이고;

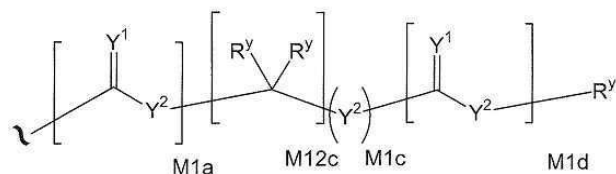
[0241] 각각의 Y³은 독립적으로 O, S, 또는 NR이며;

[0242] M₂는 0, 1 또는 2이고;

[0243] 각각의 R^y는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)N(R)₂, -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)N(R)₂, -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, 보호기 또는

W^3 이고; 또는 함께 취해질 때, 동일 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카보사이클릭 고리를 형성하고;

[0244] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y , 보호기 또는 하기 화학식이며:



[0245]

[0246] 상기 식에서:

[0247] 각각의 M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0248] M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며;

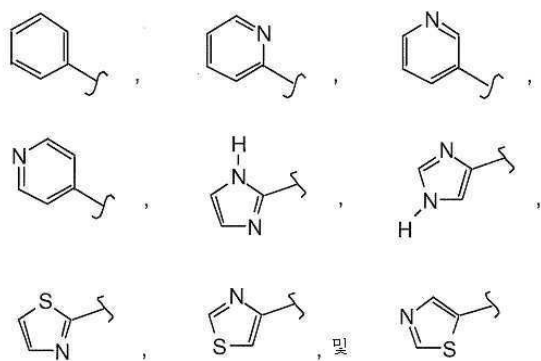
[0249] 각각의 R은 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로사이클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로사이클릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬 또는 보호기이며;

[0250] W^3 은 W^4 또는 W^5 이고; W^4 는 R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹) W^5 , -SO₂R^y, 또는 -SO₂ W^5 이며; W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 이되, W^5 는 0 내지 3개의 R^y 기로 독립적으로 치환되고;

[0251] W^5 카보사이클 및 W^5 헤테로사이클은 0 내지 3개의 R^y 기로 독립적으로 치환될 수 있다. W^5 는 모노- 또는 바이사이클릭 카보사이클 또는 헤테로사이클을 포함하는 포화된, 불포화된 또는 방향족 고리일 수 있다. W^5 는 3 내지 10개 고리 원자, 예를 들어 3 내지 7개 고리 원자를 가질 수 있다. W^5 고리는 3개의 고리 원자를 함유할 때 포화되고, 4개의 고리 원자를 함유할 때, 포화되거나 1-불포화되며, 5개의 고리 원자를 함유할 때, 포화되거나 1- 또는 2-불포화되고, 6개의 고리 원자를 함유할 때 포화되거나, 1- 또는 2-불포화되거나, 방향족이다.

[0252] W^5 헤테로사이클은 3개 내지 7개의 고리 구성원(2 내지 6개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자)을 가지는 모노사이클 또는 7개 내지 10개의 고리 구성원(4개 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자)을 가지는 바이사이클일 수 있다. W^5 헤테로사이클릭 모노사이클은 3개 내지 6개 고리 원자(2개 내지 5개의 탄소 원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자); 또는 5개 또는 6개 고리 원자(3개 내지 5개의 탄소 원자 및 N 및 S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자)를 가질 수 있다. W^5 헤테로사이클릭 바이사이클은 바이사이클로[4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템으로 열거되는 7 내지 10개의 고리 원자(6개 내지 9개 탄소 원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자); 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 열거된 9개 내지 10개의 고리 원자(8개 내지 9개의 탄소 원자 및 N 및 S로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자)를 가진다. W^5 헤테로사이클은 안정한 공유 결합에 의해 탄소, 질소, 황 또는 다른 원자를 통해 Y²에 결합될 수 있다.

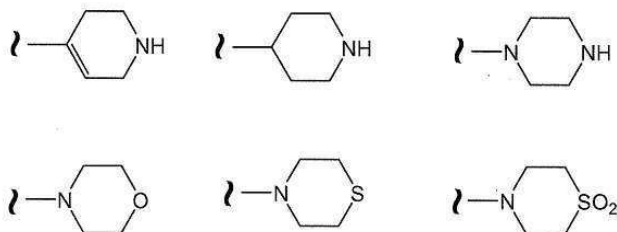
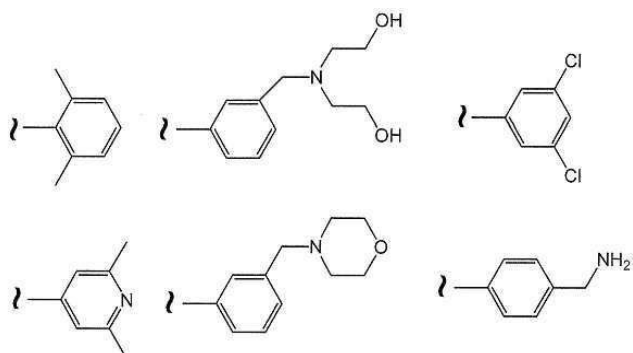
[0253] W^5 헤테로사이클은, 예를 들어 피리딘, 다이하이드로피리딘 이성질체, 피페리딘, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, s-트라이아지닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 푸라닐, 티오푸라닐, 티에닐, 및 피롤릴을 포함한다. W^5 는 또한, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하기와 같은 예를 포함한다:



[0254]

[0255]

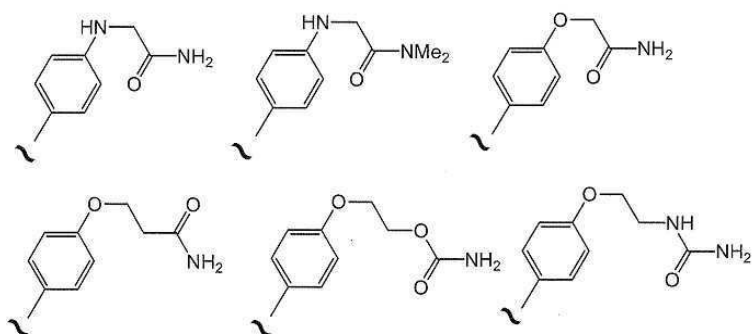
W^5 카보사이클 및 헤테로사이클은 상기 정의한 바와 같이 0 내지 3개의 R 기로 독립적으로 치환될 수 있다. 예를 들어 치환된 W^5 카보사이클은 하기를 포함한다:



[0256]

[0257]

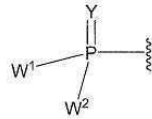
치환된 페닐 카보사이클의 예는 하기를 포함한다:



[0258]

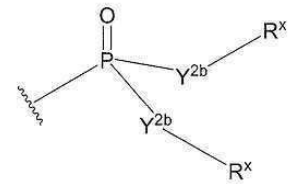
[0259]

화학식 I 내지 IV 화합물의



의 실시형태는 하기와 같은 하위구조를 포함하되:

[0260]



[0261]

각각의 Y^{2b} 는 독립적으로 O 또는 N(R)이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 각각의 Y^{2b} 는 O이고 각각의 R^x 는 독립



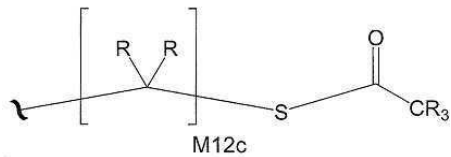
적으로

M12c

이되,

[0262]

M12c는 1, 2 또는 3이고 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR_2 , 또는 S이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 하



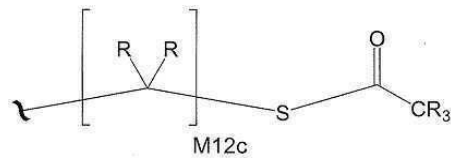
나의 $Y^{2b}-R^x$ 는 NH(R)이고 나머지 $Y^{2b}-R^x$ 는 $O-R^x$ 이되, R^x 는

M12c

이며,

[0263]

M12c는 2이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 각각의 Y^{2b} 는 O이고 각각의 R^x 는 독립적으로

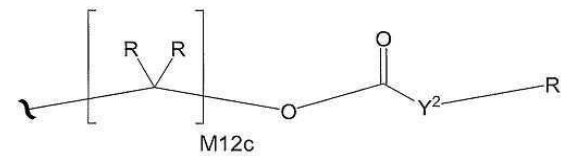


M12c

이되,

[0264]

M12c는 2이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 각각의 Y^{2b} 는 O이고 각각의 R^x 는 독립적으로



M12c

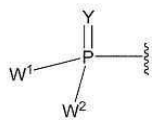
이되,

[0265]

M12c는 1이고 Y^2 는 결합, O, 또는 CR_2 이다.

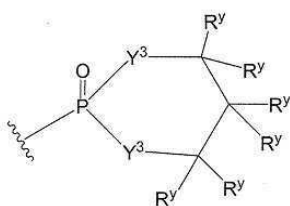
[0266]

화학식 I 내지 IV 화합물의

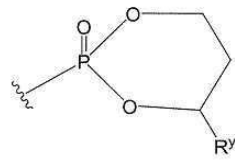


의 다른 실시형태는 하기와 같은 구조식을 포함하되:

[0267]

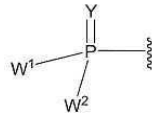


[0268] 각각의 Y^3 은 독립적으로 O 또는 N(R)이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 각각의 Y^3 은 O이다. 이 실시형태의 다

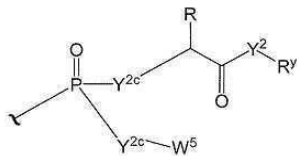


른 양태에서, 구조식은 이되,

[0269] R^y 는 본 명세서에 정의된 W^5 이다.

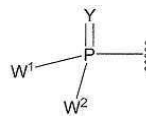


[0270] 화학식 I 내지 IV 화합물의 의 다른 실시형태는 하기 하위구조를 포함하되:



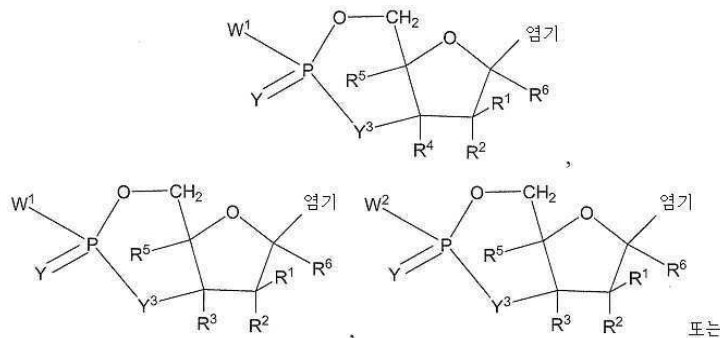
[0271] ;

[0272] 각각의 Y^{2c} 는 독립적으로 O, N(R^y) 또는 S이다.

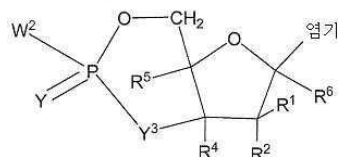


[0273] 화학식 I 내지 IV 화합물의 의 다른 실시형태는 하위구조를 포함하되, W^1 또는 W^2 중 하나는 R^3 또는 R^4 중 하나와 함께 $-Y^3-$ 이며 W^1 또는 W^2 의 나머지는 화학식 Ia이다. 이러한 실시형태는 하기로부터 선택된 화학식 Ib의 화합물로 표시된다:

[0274] [화학식 Ib]

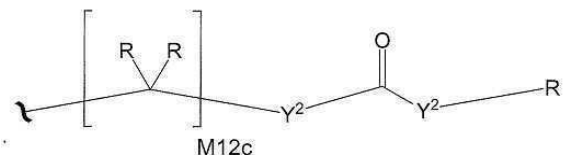


[0275] , 또는



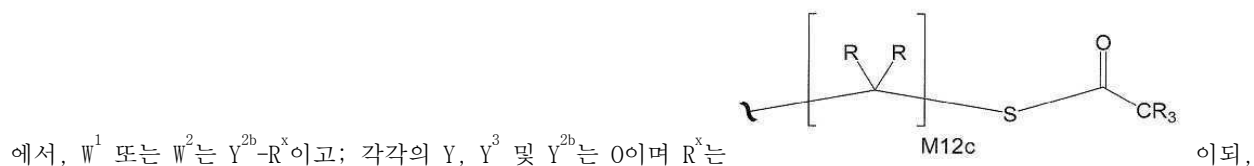
[0276] .

[0277] 화학식 Ib의 실시형태의 다른 양태에서, 각각의 Y 및 Y^3 은 O이다. 화학식 Ib의 실시형태의 다른 양태에서, W^1 또

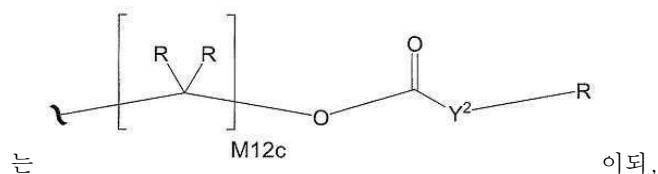


는 W^2 는 $Y^{2b}-R^x$ 이고; 각각의 Y, Y^3 및 Y^{2b} 는 O이며 R^x 는 이되

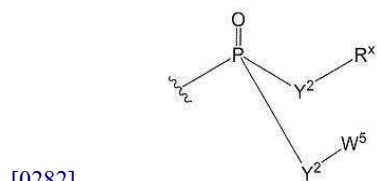
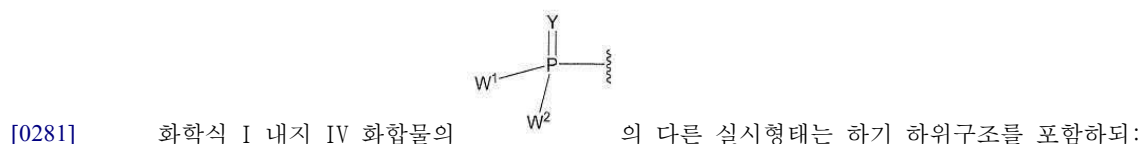
[0278] M12c는 1, 2 또는 3이고 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR₂, 또는 S이다. 화학식 Ib의 실시형태의 다른 양태



[0279] M12c는 2이다. 화학식 Ib의 실시형태의 다른 양태에서, W^1 또는 W^2 는 $Y^{2b}-R^x$ 이며; 각각의 Y, Y^3 및 Y^{2b} 는 O이고 R^x

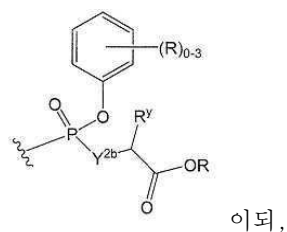


[0280] M12c는 1이고 Y^2 는 결합, O, 또는 CR₂이다.

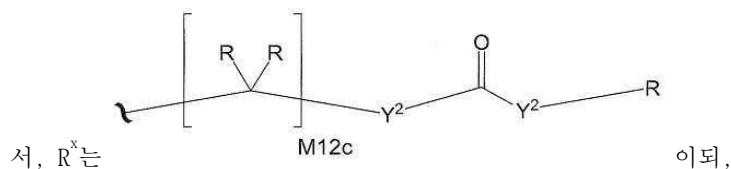


[0282]

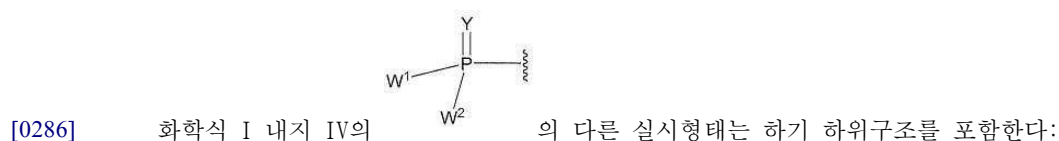
[0283] 상기 식에서 W^5 는 페닐 또는 치환된 페닐과 같은 카보사이클이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 하위구조는

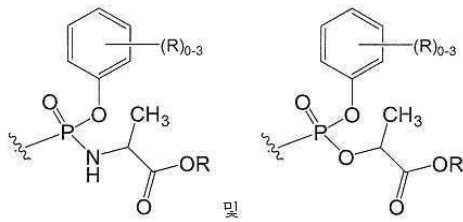


[0284] Y^{2b} 는 O 또는 N(R)이고 페닐 카보사이클은 0 내지 3개의 R기로 치환된다. 이 실시형태의 하위구조의 다른 양태에



[0285] M12c는 1, 2 또는 3이고 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR₂, 또는 S이다.

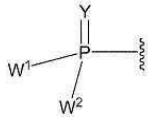




[0287]

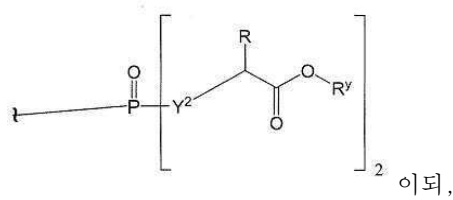
[0288]

아미노산 및 락테이트 모이어티의 키랄 탄소는 R 또는 S 입체배치 또는 라세미 혼합물 중 하나일 수 있다.



[0289]

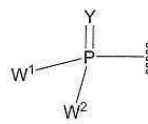
화학식 I 또는 IV의 의 다른 실시형태는 하기 하위구조



[0290]

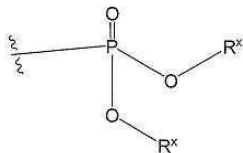
[0291]

각각의 Y^2 는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NH-$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^Y 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^Y 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이며; R은 CH_3 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, R^Y 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이며; R은 CH_3 이고; 각각의 Y_2 는 $-NH-$ 이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, W^1 및 W^2 는 독립적으로 질소-연결된 자연적으로 발생하는 아미노산 또는 자연적으로 발생하는 아미노산 에스테르이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, W^1 및 W^2 는 독립적으로 자연적으로 발생하는 2-하이드록시 카복실산 또는 자연적으로 발생하는 2-하이드록시 카복실산 에스테르이되, 산 또는 에스테르는 2-하이드록시 기를 통해 P에 연결된다.



[0292]

화학식 I 내지 IV의 의 다른 실시형태는 하기 하위구조이다:



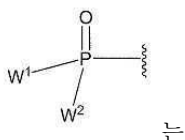
[0293]

[0294]

이 실시형태의 한 양태에서, 각각의 R^X 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬이다. 이 실시형태의 다른 양태에서, 각각의 R^X 는 독립적으로 C_6-C_{20} 아릴 또는 C_6-C_{20} 치환된 아릴이다.

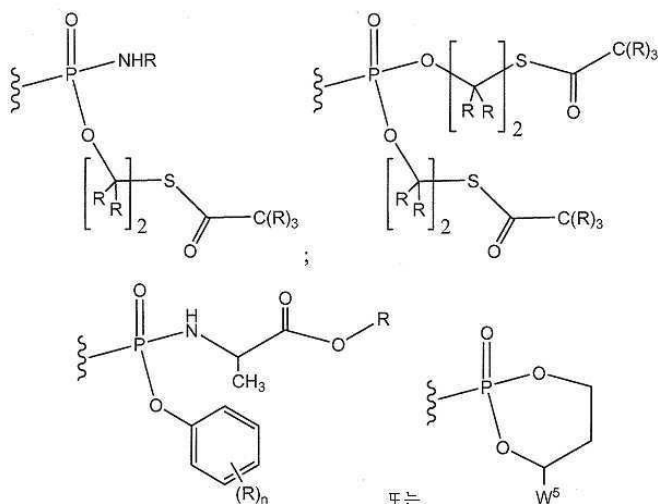
[0295]

바람직한 실시형태에서,

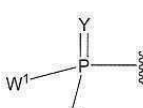


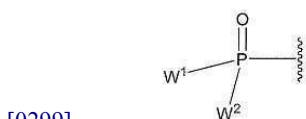
[0296]

는



[0297] 로부터 선택된다.

[0298] 화학식 I 내지 IV의  의 다른 실시형태는 하기 하위구조이되



[0299]

[0300] W^1 및 W^2 는 이하의 표 20.1-20.37 및 표 30.1의 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택된다. 표 20.1-20.37에 사용된 변수(예를 들어, W^{23} , R^{21} 등)은 달리 표시되지 않는다면, 표 20.1 내지 20.37에 대해서만 속한다.

[0301] 표 20.1-20.37에 사용된 변수는 다음의 정의를 가진다:

[0302] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이며;

[0303] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, R^{21} , R^{23} 또는 R^{24} 이되, 각각의 R^{24} 는 0 내지 3개의 R^{23} 으로 독립적으로 치환되고;

[0304] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} 또는 R^{23d} 이며, 단, R^{23} 이 헤테로원자에 결합될 때, R^{23} 은 R^{23c} 또는 R^{23d} 이고;

[0305] 각각의 R^{23a} 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, N_3 또는 $-NO_2$ 이며;

[0306] 각각의 R^{23b} 는 독립적으로 Y^{21} 이고;

[0307] 각각의 R^{23c} 는 독립적으로 $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, 또는 $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$ 이며;

[0308] 각각의 R^{23d} 는 독립적으로 $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ 또는 $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$ 이고;

[0309] 각각의 R^{2x} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴, 헤테로아릴이며; 또는 2개의 R^{2x} 는 그것들이 둘 다 부착된 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 상기 헤테로사이클릭 고리 중 임의의 한 탄소 원자는 선택적으로 -O-, -S- 또는 $-NR^{21}-$ 로 대체될 수 있고; 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비할

단 탄소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 -O-, -S- 또는 -NR²¹-로 대체될 수 있으며;

[0310] 각각의 R²⁴는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, 또는 (C₂-C₈)알키닐이며;

[0311] 각각의 R²⁵는 독립적으로 R²⁴이되, 각각의 R²⁴는 0 내지 3개의 R²³ 기로 치환되고;

[0312] 각각의 R^{25a}는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬렌, (C₂-C₈)알케닐렌, 또는 (C₂-C₈)알키닐렌이며, 상기 (C₁-C₈)알킬렌, (C₂-C₈)알케닐렌, 또는 (C₂-C₈)알키닐렌 중 임의의 하나는 0 내지 3개의 R²³ 기로 치환되고;

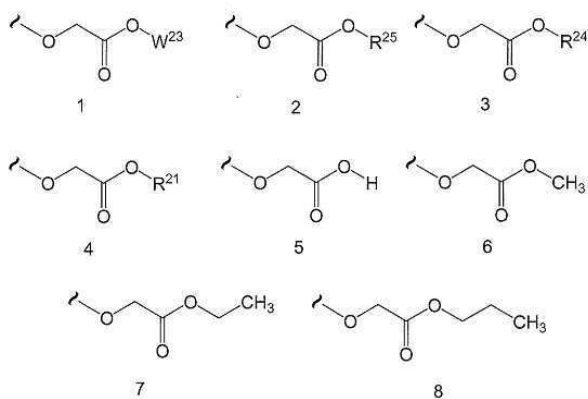
[0313] 각각의 W²³은 독립적으로 W²⁴ 또는 W²⁵이며;

[0314] 각각의 W²⁴는 독립적으로 R²⁵, -C(=Y²¹)R²⁵, -C(=Y²¹)W²⁵, -SO₂R²⁵, 또는 -SO₂W²⁵이고;

[0315] 각각의 W²⁵는 독립적으로 카보사이클 또는 헤테로사이클이되, W²⁵는 0 내지 3개의 R²² 기로 독립적으로 치환되고;

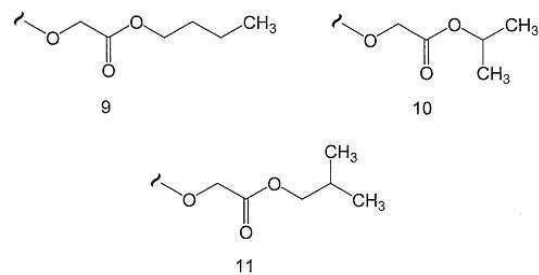
[0316] 각각의 Y²¹은 독립적으로 O 또는 S이다.

[0317] 표 20.1



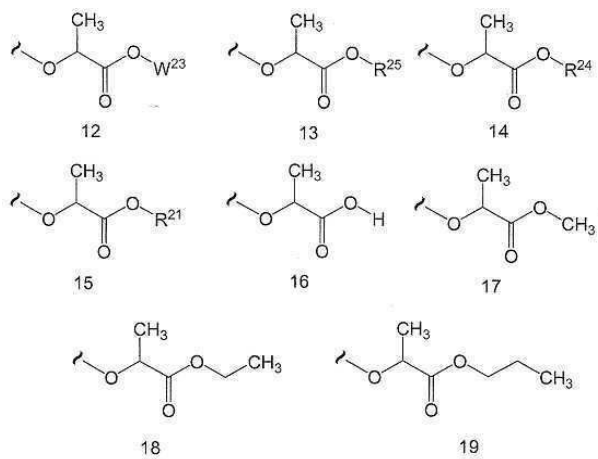
[0318]

[0319] 표 20.2



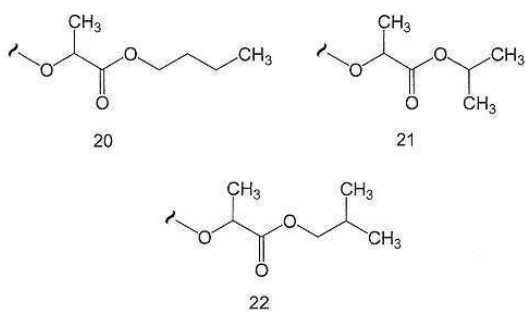
[0320]

[0321] 표 20.3



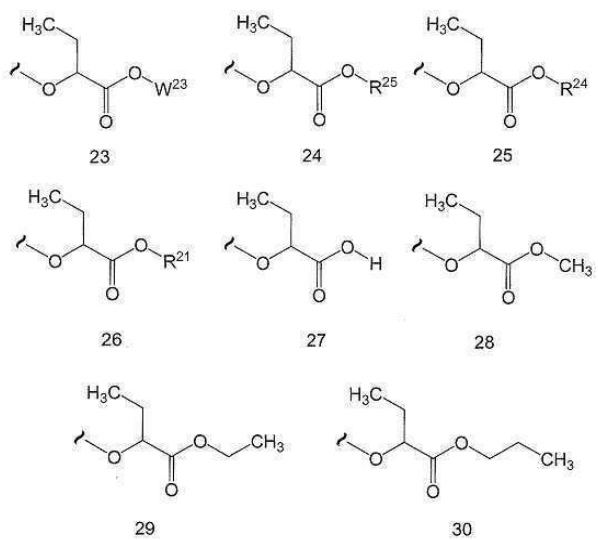
[0322]

[0323] 표 20.4



[0324]

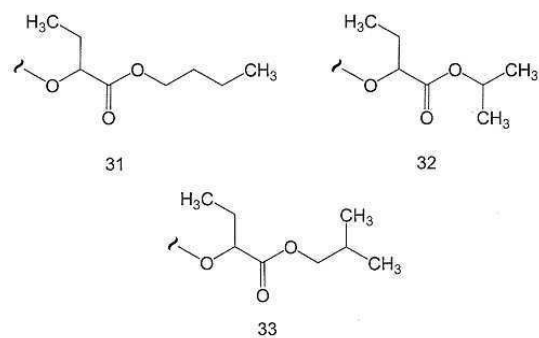
[0325] 표 20.5



[0326]

[0327]

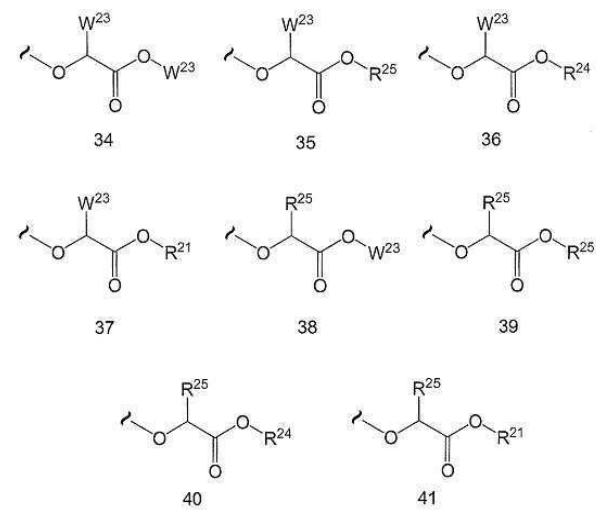
표 20.6



[0328]

[0329]

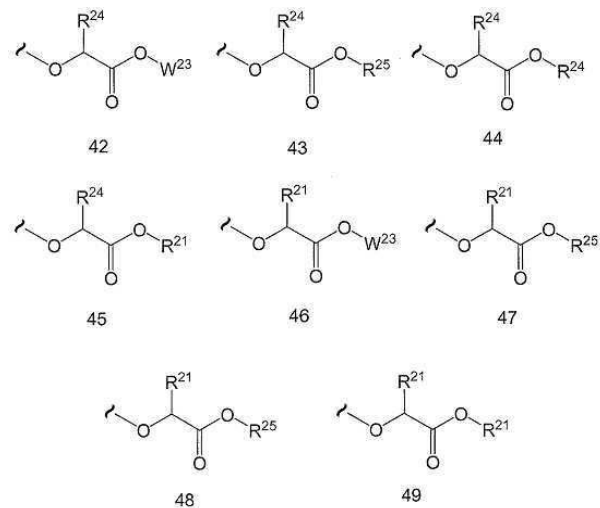
표 20.7



[0330]

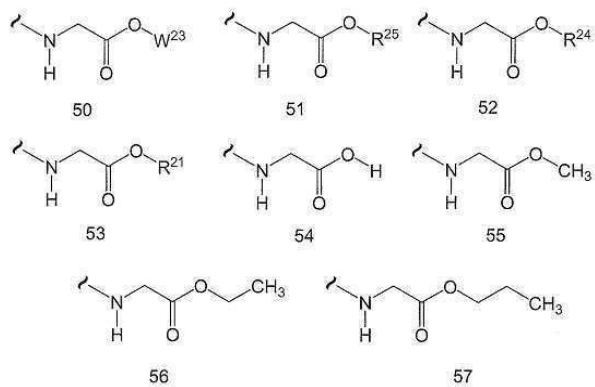
[0331]

표 20.8



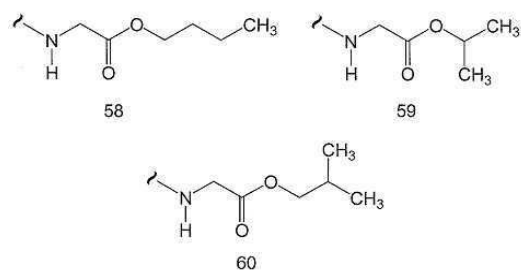
[0332]

[0333] 표 20.9



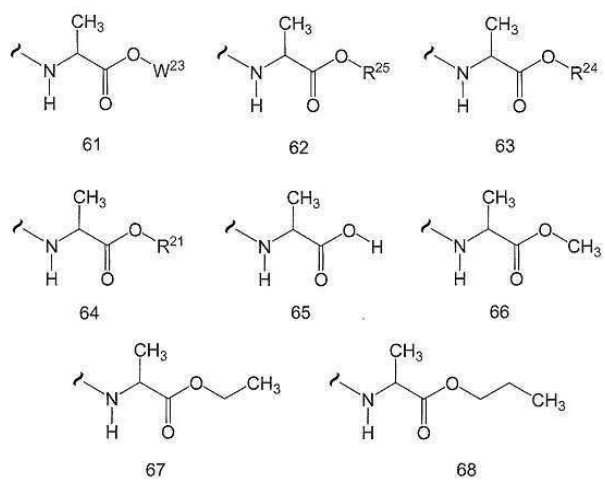
[0334]

[0335] 표 20.10



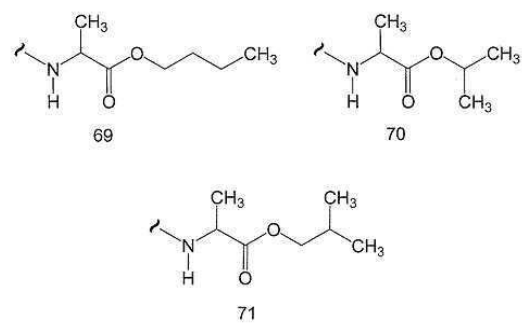
[0336]

[0337] 표 20.11



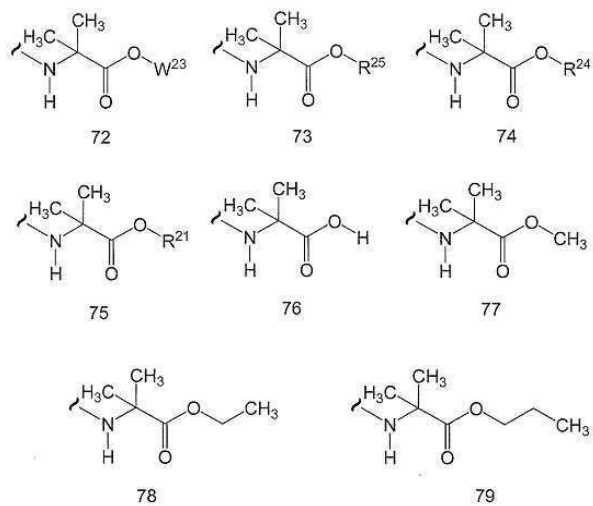
[0338]

[0339] 표 20.12



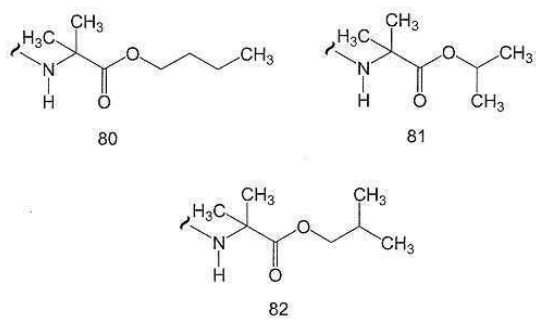
[0340]

[0341] 표 20.13



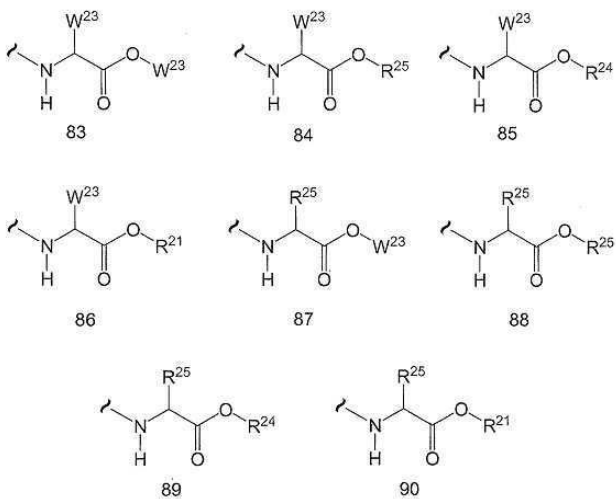
[0342]

[0343] 표 20.14



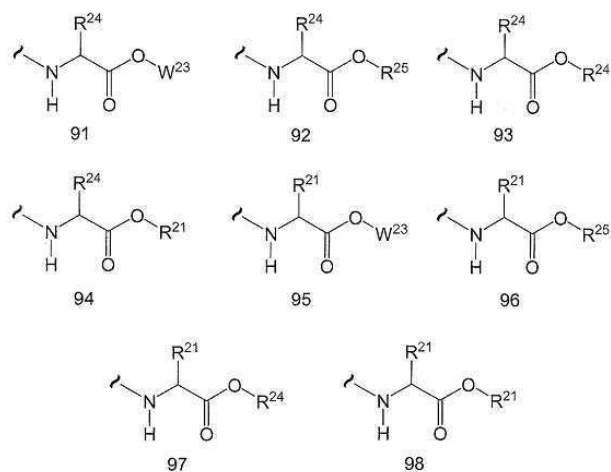
[0344]

[0345] 표 20.15



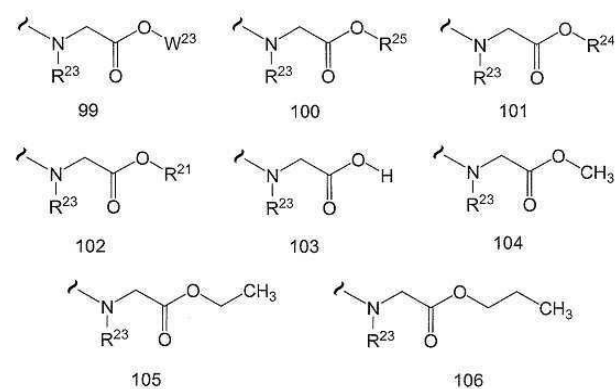
[0346]

[0347] 표 20.16



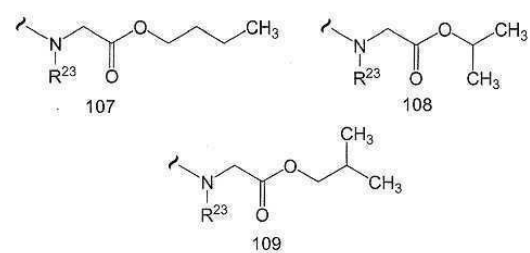
[0348]

[0349] 표 20.17



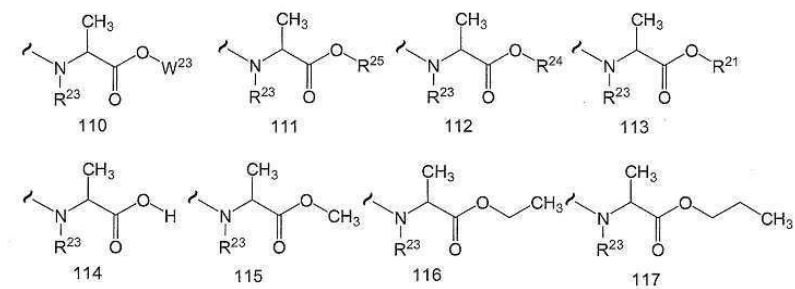
[0350]

[0351] 표 20.18



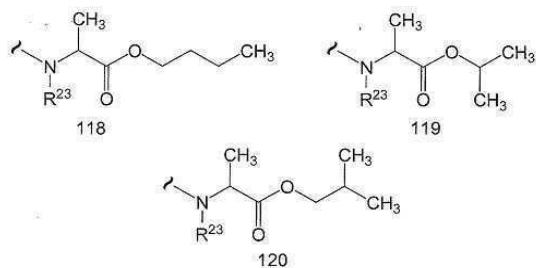
[0352]

[0353] 표 20.19



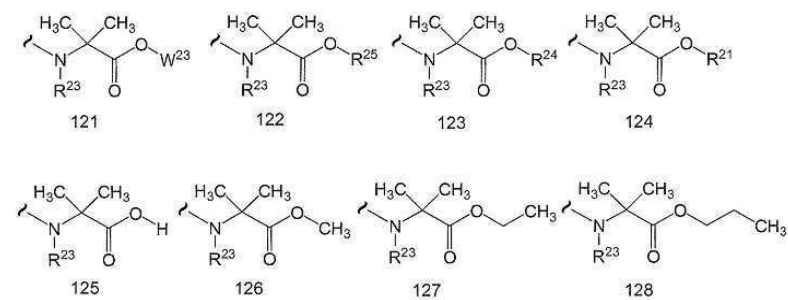
[0354]

[0355] 표 20.20



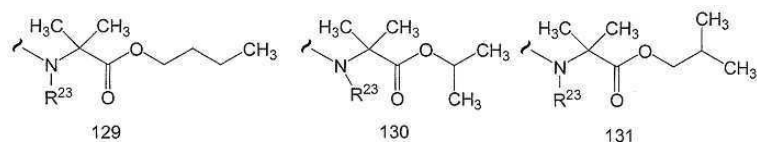
[0356]

[0357] 표 20.21



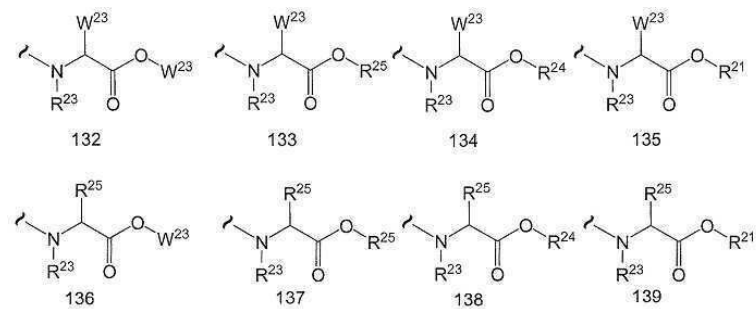
[0358]

[0359] 표 20.22



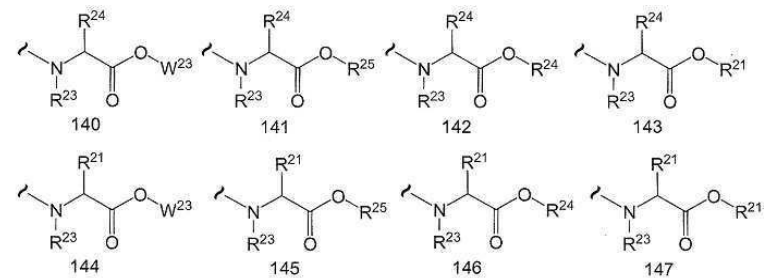
[0360]

[0361] 표 20.23



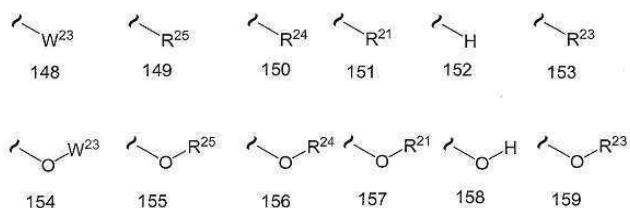
[0362]

[0363] 표 20.24



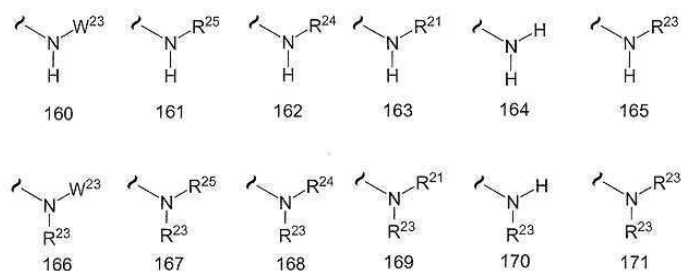
[0364]

[0365] 표 20.25



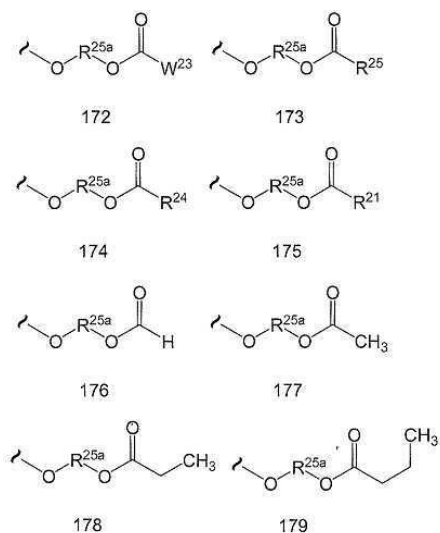
[0366]

[0367] 표 20.26



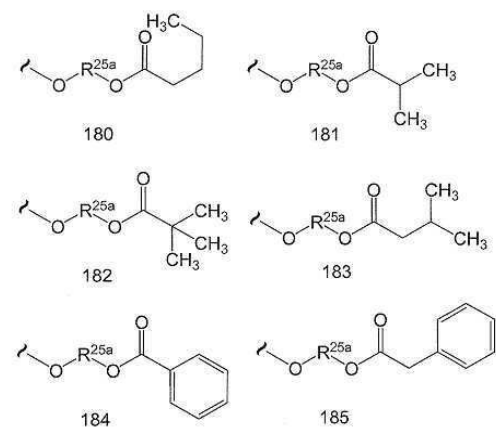
[0368]

[0369] 표 20.27



[0370]

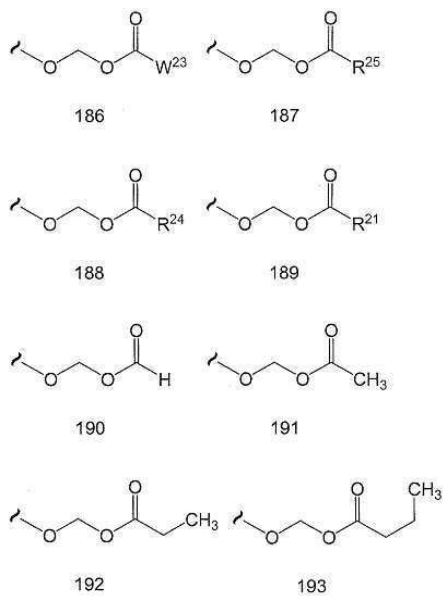
[0371] 표 20.28



[0372]

[0373]

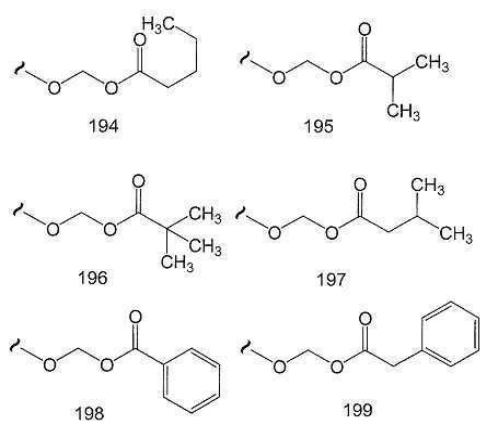
표 20.29



[0374]

[0375]

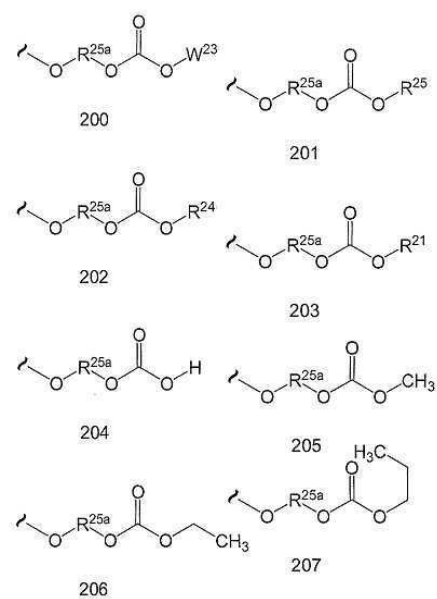
표 20.30



[0376]

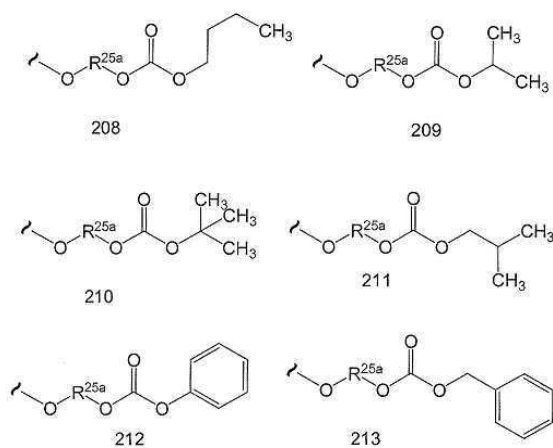
[0377]

표 20.31



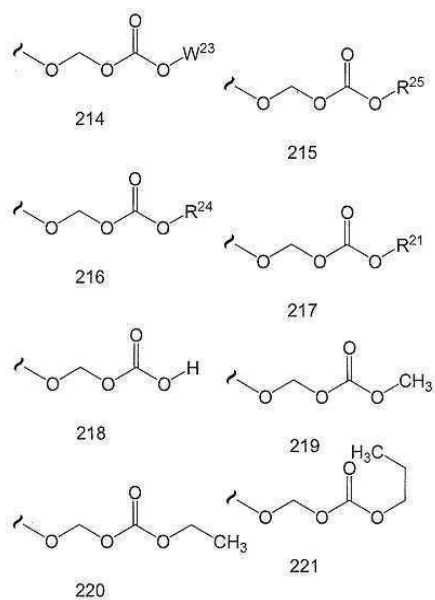
[0378]

[0379] 표 20.32



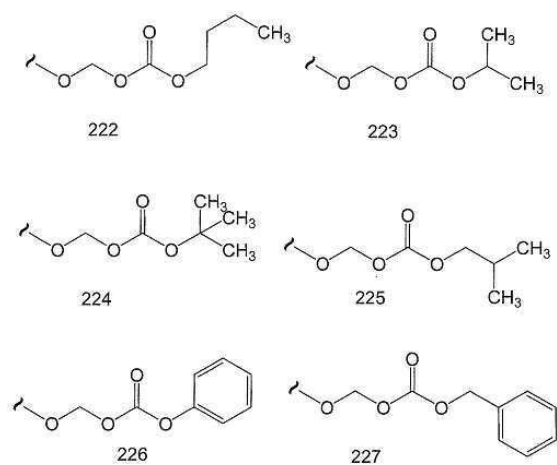
[0380]

[0381] 표 20.33



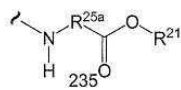
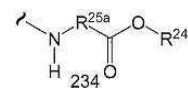
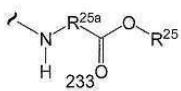
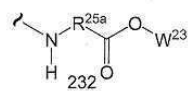
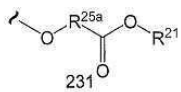
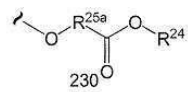
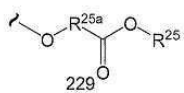
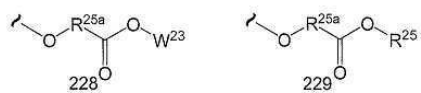
[0382]

[0383] 표 20.34



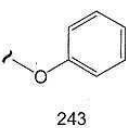
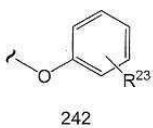
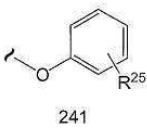
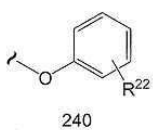
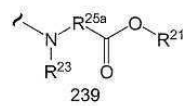
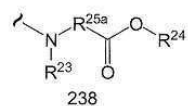
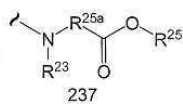
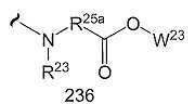
[0384]

[0385] 표 20.35



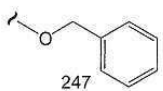
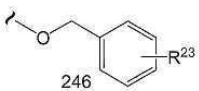
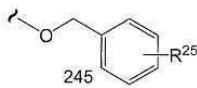
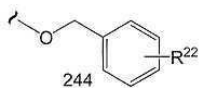
[0386]

[0387] 표 20.36



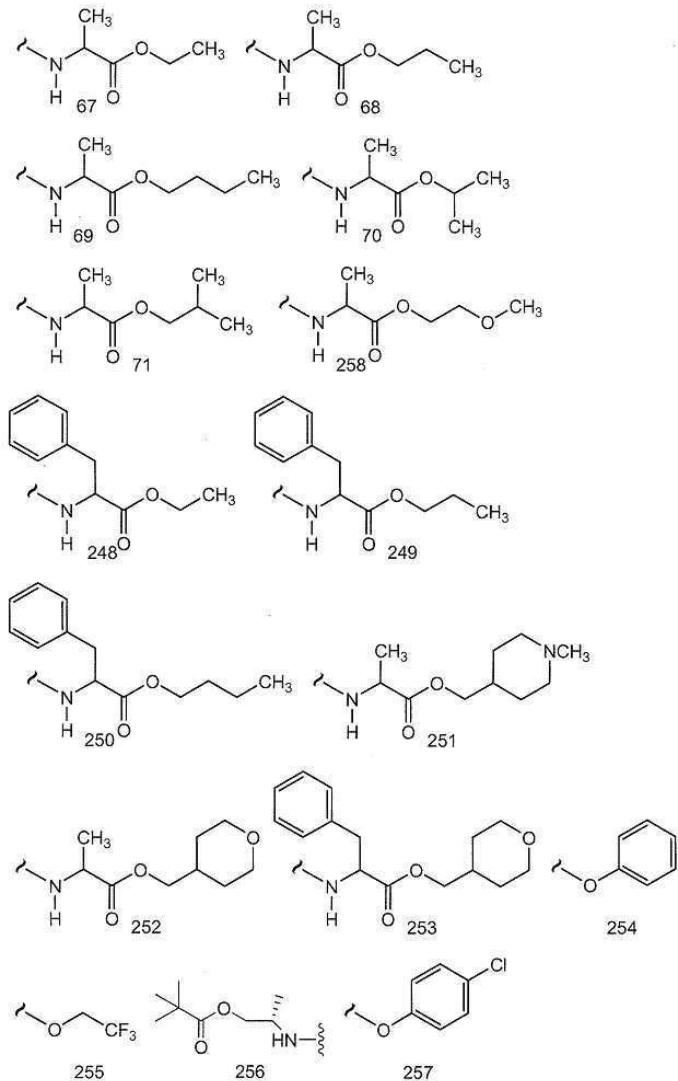
[0388]

[0389] 표 20.37



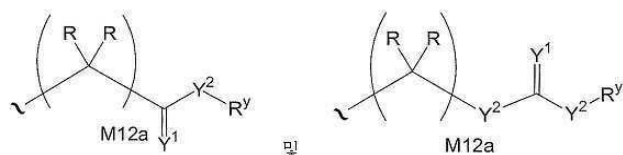
[0390]

[0391] 표 30.1



[0392]

[0393] R^x 의 실시형태는 에스테르, 카바메이트, 카보네이트, 티오에스테르, 아마이드, 티오아마이드, 및 우레아 기를 포함한다:



[0394]

[0395] 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물에 대한 어떤 참고문헌은 또한 이들의 생리적으로 허용가능한 염에 대한 언급을 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용가능한 염의 예는 적절한 염기로부터 유래된 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속(예를 들어, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} 및 Mg^{+2}), 암모늄 및 NR_4^+ (R 은 본 명세서에 정의된다)를 포함한다. 질소 원자 또는 아미노 기의 생리적으로 허용가능한 염은 (a) 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 질산 등으로부터 형성된 산 부가 염, (b) 유기산, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 이세티오산, 락토바이온산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설폰산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 나프탈렌다이설폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 설포살리실산, 글라이콜산, 2-하이드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 락트산, 에탄설폰산, 리신, 아르기닌, 글루탐산, 글라이신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 아이소류신, 류신 등으로 형성된 염; 및 (c) 원소 음이온, 예를 들어 염소, 브롬, 및 요

오드로부터 형성된 염을 포함한다. 하이드록시 기 화합물의 생리적으로 허용가능한 염은 Na^+ 및 NR_4^+ 와 같은 적합한 양이온과 조합하여 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

[0396] 치료적 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 활성 성분의 염은 생리적으로 허용가능할 것이며, 즉 그것들은 생리적으로 허용가능한 산 또는 염기로부터 유래된 염일 것이다. 그러나, 생리적으로 허용가능하지 않는 산 또는 염기의 염은 또한, 예를 들어 생리적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 발견할 수 있다. 모든 염은 생리적으로 허용가능한 산 또는 염기로부터 유도되었든 아니든, 본 발명의 범주 내에 있다.

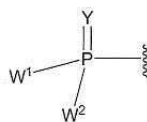
[0397] 마지막으로, 본 명세서의 조성물은 그것의 이온화되지 않았을 뿐만 아니라 양쪽성 이온 형태의 본 발명의 화합물, 및 수화물에서 물의 화학양론적 양과 조합을 포함하는 것이 이해되어야 한다.

[0398] 화학식 I 내지 화학식 IV로 예시되는 본 발명의 화합물은 키랄 중심, 예를 들어 키랄 탄소 또는 인 원자를 가질 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물은 거울상체, 부분입체이성질체, 및 아트로프이성질체를 포함하는 모든 입체이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 추가로, 본 발명의 화합물은 임의의 또는 모든 비대칭, 키랄 원자에서 풍부한 또는 분해된 광학 이성질체를 포함한다. 다시 말해서, 도시로부터 명백한 키랄 중심은 키랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로 제공된다. 라세미와 부분입체이성질체 둘 다의 혼합물뿐만 아니라 거울상체 또는 부분입체이성질체 상대가 실질적으로 없는 분리된 또는 합성된 개개의 광학 이성질체는 모두 본 발명의 범주 내에 있다. 예를 들어 광학적으로 활성인 부가물, 예를 들어 산 또는 염기에 의한 다음, 예를 들어 광학적으로 활성인 물질로 다시 변환에 의해 형성된 부분입체이성질체 염의 분리와 같은 잘 공지된 기술을 통해, 라세미 혼합물은 그것의 개개의 실질적으로 광학적으로 순수한 이성질체로 분리된다. 대부분의 예에서, 원하는 광학 이성질체는 원하는 출발 물질의 적절한 입체이성질체로 시작하는 입체특이적 반응에 의해 합성된다.

[0399] 용어 "키랄"은 거울상 상대의 비대칭 특성을 가지는 분자를 말하는 반면, 용어 "비키랄"은 그것의 거울상 상대에 대칭적인 분자를 말한다.

[0400] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 가지지만, 공간에서 원자 또는 기의 배열이 다른 화합물을 말한다.

[0401] "부분입체이성질체"는 2 이상의 키랄 중심을 가지며, 그것의 분자가 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 말한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비등점, 스펙트럼 특성, 반응성 및 생물학적



특성을 가진다. 예를 들어, 화학식 I 내지 IV의 화합물은 R^7 이 이고 W^1 및 W^2 이 상이할 때, 화학식 I 내지 화학식 IV의 화합물은 키랄 인 원자를 가질 수 있다. 또한 W^1 또는 W^2 중 적어도 하나가 키랄 중심을 가질 때, 예를 들어 W^1 또는 W^2 가 질소-연결된, 키랄인 자연적으로 발생하는 α -아미노산 에스테르이면, 화학식 I 내지 IV의 화합물은 부분입체이성질체로 존재하는데, 분자 내 2개의 키랄 중심이 있기 때문이다. 본 명세서에 기재된 모든 이러한 부분입체이성질체 및 그것의 용도는 본 발명에 포함된다. 부분입체이성질체의 혼합물은 전기영동, 결정화 및/또는 크로마토그래피와 같은 고해상도 분석 절차 하에 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 용해도, 화학적 안정성 및 결정화와 같은 상이한 물리적 속성을 가질 수 있고, 또한, 이에 제한되는 것은 아니지만, 효소 안정성, 흡수 및 대사 안정성과 같은 상이한 생물학적 특성을 가질 수 있다.

[0402] "거울상체"는 서로 비대칭의 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체를 말한다.

[0403] 본 명세서에 사용된 입체화학적 정의 및 변환은 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 문헌[Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 다수의 유기 화합물이 광학적으로 활성인 형태로 존재하며, 즉 그것들은 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력을 가진다. 광학적으로 활성인 화합물을 기재하는데, 접두사 D 및 L 또는 R 및 S는 그것의 키랄 중심(들)에 대해 분자의 절대 입체배치를 정의하기 위해 사용된다. 접두사 d 및 l, D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 화합물이 좌선성인 것을 의미하는 S, (-), 또는 l이 있는 화합물에 의한, 한편으로 우선성인 것을 의미하는 접두사 R, (+), 또는 d의 화합물에 의한 평면 편광의 회전 표시를 표기하기 위하여 사용된다. 주어진 화학 구조에 대해, 서로 거울상인 것을 제외하고, 이들 입체이성질체는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상체로 언급될 수 있으며, 이러한 이성

질체의 혼합물은 종종 거울상체 혼합물로 불린다. 거울상체의 50:50 혼합물은 화학 반응 또는 공정에서 입체선택 또는 입체특이성을 가지지 않는 경우 생길 수 있는 라세미 혼합물 또는 라세미체로 언급된다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는 2개의 거울상체 종의 등몰 혼합물을 말한다.

[0404] 본 명세서에 기재된 화합물이 동일한 지정 기, 예를 들어 "R" 또는 "R¹" 중 하나 이상으로 치환된다면, 해당 기는 동일 또는 상이할 수 있다는 것, 즉 각각의 기는 독립적으로 선택된다는 것이 이해될 것이다. 물결선 ~~~~은 서로 접한 하위구조, 기, 모이어티, 또는 원자에 대한 공여 결합 부착 부위를 표시한다.

[0405] 본 발명의 화합물은 또한 특정 경우에 호변체 이성질체로 존재할 수 있다. 단지 하나의 비편재화 공명구조가 도시될 수 있지만, 모든 이러한 형태는 본 발명의 범주 내로 생각된다. 예를 들어 엔-아민 호변체는 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘, 및 테트라졸 시스템으로 존재할 수 있고 모든 이들의 가능한 호변체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0406] 파라믹소비리대 중합효소의 억제 방법

[0407] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 조성물과 함께 파라믹소비리대를 함유하는 것으로 의심되는 샘플의 처리단계를 포함하는 파라믹소비리대 중합효소의 활성 억제 방법에 관한 것이다.

[0408] 본 발명의 조성물은 파라믹소비리대 중합효소의 억제제로서, 이러한 억제제에 대한 중간체로서 작용할 수 있으며 또는 이하에 설명된 바와 같은 다른 유용성을 가진다. 억제제는 표면 상의 위치에 또는 파라믹소비리대 중합효소에 대해 독특한 기하학적 구조를 가지는 파라믹소비리대 중합효소의 구멍 내 위치에 결합할 것이다. 파라믹소비리대 중합효소와 결합하는 조성물은 다양한 정도의 가역성으로 결합할 수 있다. 실질적으로 비가역적으로 결합하는 화합물이 본 발명의 이 방법에서 사용을 위한 이상적인 후보이다. 일단 표지되면, 실질적으로 비가역적으로 결합하는 조성물은 파라믹소비리대 중합효소의 검출을 위한 프로브로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 파라믹소비리대 중합효소를 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 표지에 결합된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 처리하는 단계; 및 해당 표지의 활성 상에서 해당 샘플의 효과를 관찰하는 단계를 포함하는 파라믹소비리대 중합효소를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에서 파라믹소비리대 중합효소의 검출방법에 관한 것이다. 적합한 표지는 진단 분야에서 잘 알려져 있으며, 안정한 자유 라디칼, 형광단, 방사선동위원소, 효소, 화학발광 기 및 색원체를 포함한다. 본 명세서의 화합물은 하이드록실, 카복실, 설프하이드릴 또는 아미노와 같은 작용기를 사용하여 통상적인 방식으로 표지된다.

[0409] 본 발명의 내용에서, 파라믹소비리대 중합효소를 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 천연 또는 인공 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플, 예컨대 생물학적 물질 샘플(혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 가래, 타액, 조직 샘플 등); 연구실 샘플; 식품, 물, 또는 공기 샘플; 바이오생성물 샘플, 예컨대 세포, 특히 원하는 글라이코단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물; 등을 포함한다. 전형적으로 샘플은 파라믹소비리대 중합효소, 빈번하게는 파라믹소비리대 바이러스와 같은 병원성 유기체를 만드는 유기체를 함유하는 것으로 의심될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 포함하는 임의의 배지 중에 함유될 수 있다.

[0410] 본 발명의 처리 단계는 해당 샘플에 본 발명의 조성물을 첨가하는 단계를 포함하며 또는 해당 샘플에 조성물의 전구체를 첨가하는 단계를 포함한다. 첨가 단계는 상기 설명한 임의의 투여방법을 포함한다.

[0411] 원한다면, 조성물의 적용 후 파라믹소비리대 중합효소의 활성은 파라믹소비리대 중합효소 활성을 검출하는 직접적 및 간접적 방법을 포함하는 임의의 방법으로 관찰될 수 있다. 파라믹소비리대 중합효소 활성을 결정하는 정량적, 정성적, 및 반정량적 방법이 모두 생각된다. 전형적으로 상기 기재한 스크리닝 방법 중 하나가 적용되지만, 살아있는 유기체의 생리적 특성의 관찰과 같은 임의의 다른 방법이 또한 적용가능하다.

[0412] 파라믹소비리대 중합효소를 함유하는 유기체는 파라믹소비리대 바이러스를 포함한다. 본 발명의 화합물은 동물 또는 인간에서 파라믹소비리대 감염의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0413] 그러나, 인간 파라믹소비리대 바이러스를 억제할 수 있는 화합물을 스크리닝하는 것에서, 효소 분석의 결과는 세포 배양물 분석과 상호 관련이 없을 수 있다는 것을 명심해야 한다. 따라서, 세포 기반 분석은 주요 스크리닝 도구가 되어야 한다.

[0414] 파라믹소비리대 중합효소 억제제에 대한 스크리닝

[0415] 본 발명의 조성물은 효소 활성 평가를 위한 임의의 통상적인 기술에 의해 파라믹소비리대 중합효소에 대한 억제제 활성을 스크리닝한다. 본 발명의 내용에서, 전형적으로 조성물은 시험관 내 파라믹소비리대 중합효소의 억제

가 우선 스크리닝되며, 그 다음에 억제 활성을 나타내는 조성물은 생체 내 활성에 대해 스크리닝된다. 약 5×10^{-6} M 미만 및 바람직하게는 약 1×10^{-7} M 미만의 시험관 내 K_i (억제 상수)를 가지는 조성물이 생체 내 사용에 바람직하다.

[0416] 유용한 시험관 내 스크리닝은 상세하게 기재되었고, 여기서 자세히 설명하지 않을 것이다. 그러나 실시예는 적합한 시험관 내 분석을 기재한다.

[0417] 약제학적 조제물

[0418] 본 발명의 화합물은 보통의 실행에 따라서 선택되는 통상적인 담체 및 부형제와 함께 조제된다. 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 조제물은 멸균 형태로 제조되며, 경구 투여 이외로 전달을 위해 의도될 때, 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 조제물은 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에서 제시된 것과 같은 부형제를 선택적으로 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 항산화제, 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트란, 하이드록시알킬셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 조제물의 pH는 약 3 내지 약 11의 범위에 있지만, 보통 약 7 내지 10이다.

[0419] 단독으로 투여되는 활성 성분에 대해 가능하지만, 약제학적 조제물로 제공되는 것도 바람직할 수 있다. 수의적 용도와 인간 용도 둘 다에 대해 본 발명의 조제물은 상기 정의된 적어도 하나의 활성 성분을 그것에 대한 하나 이상의 허용가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료적 성분, 특히 본 명세서에서 논의된 추가적인 치료적 성분을 포함한다. 담체(들)는 조제물의 다른 성분과 양립가능하며 그것의 수용인에게 생리적으로 무해하다는 의미로 "허용가능한"이어야 한다.

[0420] 조제물은 앞서 언급한 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 조제물은 단위 제형으로 편리하게 제공될 수 있고 제약 분야에 잘 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 기술 및 조제물은 일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(미국 펜실베이니아주 이스턴에 소재한 Mack Publishing Co.)]에서 발견된다. 이러한 방법은 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 활성 성분의 조합으로 이동시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 조제물은 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 다를 지니는 활성 성분과 조합으로 균일하게 및 직접적으로 이동시키는 단계, 그 다음에 필요하다면 제품을 성형하는 단계로 제조된다.

[0421] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조제물은 사전 결정된 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 사체 또는 정제와 같은 별개의 단위로; 분말 또는 과립으로; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로 투여될 수 있다.

[0422] 정제는 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 만들어진다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태 중의 활성 성분을, 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합하여 적합한 기계 내에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 희석제와 수분을 함유한 분말 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계 내에서 몰딩함으로써 만들어질 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 선택적으로 그것으로부터 활성 성분의 서방출 또는 지연 방출을 제공하도록 조제된다.

[0423] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 감염에 대해, 조제물은, 예를 들어 0.075 내지 20% w/w(0.1% w/w 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 증분으로 0.1% 내지 20% 범위에서 활성 성분(들)을 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w 및 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로 바람직하게 적용된다. 연고로 조제될 때, 활성 성분은 파라핀 또는 물-혼화성 연고 베이스 중 하나로 사용될 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 조제될 수 있다.

[0424] 원한다면, 크림 베이스의 수층은, 예를 들어 적어도 30% w/w의 다가 알코올, 즉, 2 이상의 하이드록실 기, 예컨대 프로필렌 글라이콜, 뷰탄, 1,3-다이올, 만니톨, 소르비톨, 글라이세롤 및 폴리에틸렌 글라이콜(PEG 400을 포함) 및 이들의 혼합물을 가지는 알코올을 포함한다. 국소 조제물은 피부 또는 다른 환부를 통해 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 바람직하게 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 향상제의 예는 다이메틸 실록사이드 및 관련된 유사체를 포함한다.

[0425] 본 발명의 에멀전의 유성층은 공지된 방법으로 공지된 성분으로 구성될 수 있다. 층이 에멀전화제(다르게는 에멀전트(emulgent)로 알려짐)를 거의 포함하지 않을 수 있지만, 바람직하게는 적어도 하나의 에멀전화제와 지방 또는 오일과 또는 지방과 오일 둘 다와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 에멀전화제는 안정제로 작

용하는 친유성 에멀전화제와 함께 포함된다. 또한 오일과 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 또한, 안정제(들)가 있거나 없는 에멀전화제는 소위 에멀전화 왁스를 구성하며, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 조제물의 오일 분산층을 형성하는 소위 에멀전화 연고 베이스를 구성한다.

[0426] 본 발명의 조제물에 사용에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정제는 Tween[®] 60, Span[®] 80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글라이세릴 모노-스테아레이트 및 라우릴황산나트륨을 포함한다.

[0427] 조제물에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 화장료 특성을 달성하는 것을 기반으로 한다. 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터 누출을 피하기 위해 적합한 점조도를 가지는 변들거지지 않고, 비오염성이며 씻을 수 있는 제품이어야 한다. 다이-아이소아디페이트, 아이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글라이콜 다이에스테르, 아이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 아이소프로필 팔미테이트, 뷰틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트와 같은 직쇄 또는 분지쇄, 1 염기성 또는 2 염기성 알킬 에스테르 또는 크로다몰 CAP(Crodamol CAP)로 알려진 분지쇄 에스테르의 배합물이 사용될 수 있으며, 마지막 3가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 필요한 특성에 의존하여 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. 대안으로 고 융점 지질, 예컨대 화이트 소프트 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 미네랄 오일이 사용된다.

[0428] 본 발명에 따르는 약제학적 조제물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 선택적으로 다른 치료제와 함께 본 발명에 따르는 조합을 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약제학적 조제물은 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태로 있을 수 있다. 경구 용도를 위해 사용될 때, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구 용도를 위해 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라서 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 입에 맞는 제제를 제공하기 위하여 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하는 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 활성 성분을 함유하는 정제가 허용가능하다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 회석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고 또는 마이크로캡슐화를 포함하는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관 내 붕괴 및 흡수를 지연시키고, 이에 의해 장기간에 걸친 지효성 작용을 제공한다. 예를 들어 글라이세릴 모노스테아레이트 또는 글라이세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질은 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0429] 경구 용도를 위한 조제물은 또한 활성 성분이 불활성 고체 회석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경우 경질 젤라틴 캡슐로, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 낙화생 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합되는 경우 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.

[0430] 본 발명의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아카시아 고무, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연적으로 발생하는 포스파타이드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유래된 부분적 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0431] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예컨대 땅콩 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁함으로써 조제될 수 있다. 경구 현탁액은 증점제, 예컨대 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 설명한 것과 같은 감미제, 및 향미제는 입에 맞는 경구 제제를 제공하기 위하여 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가로 보존될 수 있다.

[0432] 물의 첨가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 개시한 것으로 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 제공될 수 있다.

[0433] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성층은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오

일 또는 땅콩 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 자연적으로 발생하는 고무, 예컨대 아카시아 고무 또는 트래거캔스 고무, 자연적으로 발생하는 인지질, 예컨대 대두 레시틴, 에스테르 또는 지방산으로부터 유래된 부분적 에스테르 및 헥시톨 무수물, 예컨대 소르비탄 모노올레이트, 및 이들 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트의 축합물을 포함한다. 또한 에멀전은 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글라이세롤, 소르비톨 또는 수크로스과 함께 조제될 수 있다. 이러한 조제물은 또한 보호제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0434] 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 주사 제제, 예컨대 멸균 주사 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라서 조제될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 멸균 주사 용액 또는 1,3-부탄-다이올 중의 용액과 같은 비독성의 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 현탁액일 수 있고 또는 동결건조된 분말로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁매질로 편리하게 사용될 수 있다. 이 목적을 위하여, 합성 모노글라이세라이드 또는 다이글라이세라이드를 포함하는 임의의 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산은 마찬가지로 주사가 가능한 제제로 사용될 수 있다.

[0435] 단일 제형을 만들기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 처리되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라서 다를 것이다. 예를 들어, 인간에 경구 투여를 위해 의도된 시간-방출 조제물은 총 조성물의 약 5% 내지 약 95%(중량:중량)로 다를 수 있는 담체 물질의 적절하고 편리한 양과 함께 화합물로 된 대략 1 내지 1000mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어 정맥 내 주입을 위해 의도된 수용액은 약 30ml/시간의 속도로 적합한 부피의 주입이 일어날 수 있도록 용액의 밀리리터 당 약 3 μ g 내지 500 μ g의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0436] 눈에 국소 투여를 위해 적합한 조제물은 또한 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매에 용해되거나 현탁된 점안액을 포함한다. 활성 성분은 0.5% 내지 20%, 유리하게는 0.5% 내지 10%, 및 특히 약 1.5% w/w의 농도로 이러한 조제물 중에 바람직하게 존재한다.

[0437] 입 안에 국소 투여에 적합한 조제물은 가향된 베이시스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 내 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글라이세린과 같은 불활성 베이시스, 또는 수크로스 및 아카시아 내 활성 성분을 포함하는 파스틸; 및 적합한 액체 담체 내 활성 성분을 포함하는 마우스위시를 포함한다.

[0438] 직장 투여를 위한 조제물은 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스와 함께 좌약으로 제공될 수 있다.

[0439] 폐내 또는 비강 투여에 적합한 조제물은, 예를 들어 0.1 내지 500 마이크론, 예컨대 0.5, 1, 30, 35 등의 범위에서 입자 크기를 가지는데, 이는 폐포에 도달하기 위하여 비강 통로를 통한 빠른 흡입에 의해 또는 입을 통한 흡입에 의해 투여된다. 적합한 조제물은 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 조제물은 통상적인 방법에 따라서 제조될 수 있고, 이하에 기재하는 파라믹소비리대 감염의 치료 또는 예방에 사용되는 지금까지의 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

[0440] 다른 양태에서, 본 발명은 파라믹소비리대 감염 및 잠재적으로 관련된 모세기관지염을 치료하기에 적합한, 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 신규하고, 효능이 있으며, 안전하고, 자극적이지 않으며 생리적으로 양립될 수 있는 흡입가능한 조성물이다. 바람직한 약제학적으로 허용가능한 염은 그것들이 폐 자극을 덜 유발할 수 있다면 염산염, 브롬화수소산염, 황산염 또는 인산염을 포함하는 무기산염이다. 바람직하게는, 흡입가능한 조제물은 약 1 μ m 내지 약 5 μ m 사이의 질량 중위 공기역학적 직경(mass median aerodynamic diameter, MMAD)을 가지는 입자를 포함하는 에어로졸 내 기관지 공간으로 전달된다. 바람직하게는, 화학식 I 내지 IV의 화합물은 네블라이저, 가압 정량 흡입기(pressurized metered dose inhaler, PMDI), 또는 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler, DPI)를 사용하여 에어로졸 전달을 위해 조제된다.

[0441] 네블라이저의 비제한적 예는 약제미립화(atomizing), 분사, 초음파, 가압, 진동 다공판, 또는 조정 에어로졸 전달 기술을 이용하는 네블라이저를 포함하는 동등한 네블라이저를 포함한다(Denyer, J. *Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23 Supp 1, S1-S10). 분사 네블라이저는 액체 용액을 에어로졸 액적으로 파괴하는 공기 압력을 이용한다. 초음파 네블라이저는 액체를 작은 에어로졸 액적으로 전달하는 압전 결정에 의해 작동한다. 가압 네블라이저 요법(nebulization) 시스템은 에어로졸 액적을 만들어내는 작은 구멍을 통한 압력하

에 용액에 힘을 가한다. 진동 다공판 장치는 액체의 스트림을 적절한 액적 크기로 전단하기 위해 빠른 진동을 이용한다.

[0442] 바람직한 실시형태에서, 네블라이저 요법을 위한 조제물은 화학식 I 내지 IV의 화합물의 조제물을 필요한 MMAD의 입자로 에어로졸화 할 수 있는 네블라이저를 사용하여 대부분 약 1 μ m 내지 약 5 μ m인 MMAD를 가지는 입자를 포함하는 에어로졸 내 기관지 공간에 전달된다. 최적으로 치료적으로 유효하게 되고 상기도 및 전신의 부작용을 피하기 위하여, 에어로졸화된 입자의 대부분은 약 5 μ m 초과 MMAD를 가지지 않아야 한다. 에어로졸이 5 μ m 초과 MMAD를 가지는 다수의 입자를 함유한다면, 해당 입자는 상기도에 쌓여서 하기도 내 염증 및 기관지 수축 부위에 전달된 약물의 양을 감소시킨다. 에어로졸의 MMAD가 약 1 μ m보다 작다면, 입자는 흡입된 공기 중에서 현탁된 채로 남는 경향이 있고, 이후에 호기 동안 발산된다.

[0443] 본 발명의 방법에 따라서 조제되고 전달될 때, 네블라이저 요법을 위한 에어로졸 조제물은 파라믹소비리대 감염을 치료하기에 충분한 파라믹소비리대 감염의 부위에 화학식 I 내지 IV의 화합물의 치료적으로 유효한 용량으로 전달된다. 투여되는 약물의 양은 화학식 I 내지 IV의 화합물의 치료적으로 유효한 용량의 전달 효율을 반영하도록 조절되어야 한다. 바람직한 실시형태에서, 수성 에어로졸 조제물과 약제미립화, 분사, 초음파, 가압, 진동 다공판, 또는 초음파 네블라이저의 조합은, 네블라이저에 따라서, 기도에 화학식 I 내지 IV의 화합물의 투여된 용량의 약 적어도 20% 내지 약 90%, 전형적으로 약 70%를 전달하도록 한다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물의 적어도 약 30 내지 약 50%가 전달된다. 더 바람직하게는, 활성 화합물의 약 70% 내지 약 90%가 전달된다.

[0444] 본 발명의 다른 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용가능한 염은 건조 흡입가능한 분말로 전달된다. 본 발명의 화합물은 건조 분말 또는 정량 흡입기를 사용하여 기관지 공간에 화합물의 미세한 입자를 전달하는데 유효한 건조 분말 조제물로서 기관지에 투여된다. DPI로 전달을 위해, 화학식 I 내지 IV의 화합물은 밀링 분무 건조, 임계 유체 처리, 또는 용액으로부터 침전에 의해 대개 약 1 μ m 내지 약 5 μ m의 MMAD를 가지는 입자로 가공된다. 약 1 μ m 내지 약 5 μ m의 MMAD를 가지는 입자를 만들 수 있는 매체 밀링, 분사 밀링 및 분무 건조 장치 및 과정은 당업계에 잘 공지되어 있다. 한 실시형태에서, 필요한 크기의 입자로 가공 전 부형제가 화학식 I 내지 IV의 화합물에 첨가된다. 다른 실시형태에서, 부형제는, 예를 들어 부형제로 락토스를 사용함으로써 약물 입자의 분산에 도움을 주는 필요한 크기의 입자와 배합된다.

[0445] 입자 크기 결정은 당업계에 잘 공지된 장치, 예를 들어, 단단계 앤더슨 캐스케이드 임팩터 또는 다른 적합한 방법, 예컨대 정량 흡입기 및 건조 분말 흡입기 내에서 에어로졸에 대한 장치를 특징화한 문헌[US Pharmacopoeia Chapter 601] 내에 구체적으로 인용된 것을 사용하여 만들어진다.

[0446] 다른 바람직한 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물은 건조 분말 흡입기 또는 다른 건조 분말 분산 장치와 같은 장치를 사용하여 건조 분말로 전달된다. 건조 분말 흡입기 및 장치의 비제한적 예는 미국특허 제5,458,135호; 제5,740,794호; 제5,775,320호; 제5,785,049호; 제3,906,950호; 제4,013,075호; 제4,069,819호; 제4,995,385호; 제5,522,385호; 제4,668,218호; 제4,667,668호; 제4,805,811호 및 제5,388,572호에서 개시된 것을 포함한다. 2가지의 주된 디자인의 건조 분말 흡입기가 있다. 한 디자인은 약물을 위한 저장소가 장치 내에 위치되고 환자가 해당 흡입 챔버 내로 약물의 용량을 첨가하는 정량 흡입기이다. 두 번째 디자인은 각각의 개개 용량이 별개의 용기 내에서 제조된 공장-정량 흡입기이다. 두 시스템은 모두 1 μ m 내지 약 5 μ m의 MMAD의 소입자 내 약물의 조제물에 의존하며, 종종 이에 제한되는 것은 아니지만 락토스와 같은 더 큰 부형제 입자를 가지는 공동 조제물을 수반한다. 약물 분말은 흡입 챔버에 위치되며(정량하는 장치에 의해 또는 공장-정량 투약량의 파괴에 의해) 환자의 흡기 흐름은 분말을 장치 밖 및 경구 내로 가속화한다. 분말 경로의 비충상 유동 특징은 부형제-약물이 분해를 위해 덩어리화되는 것을 야기하고, 큰 부형제 입자 덩어리가 목의 뒤쪽에 밀착되도록 하는 한편, 더 작은 약물 입자는 폐 깊은 곳에 쌓이게 된다. 바람직한 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에 기재된 건조 분말 흡입기 중 한 유형을 사용하여 건조 분말로서 전달되되, 임의의 부형제를 제외한 건조 분말의 MMAD는 대개 1 μ m 내지 약 5 μ m의 범위에 있다.

[0447] 다른 바람직한 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물은 정량 흡입기를 사용하여 건조 분말로 전달된다. 정량 흡입기 및 장치의 비제한적 예는 미국특허 제5,261,538호; 제5,544,647호; 제5,622,163호; 제4,955,371호; 제3,565,070호; 제3,361,306호 및 제6,116,234호에 기재된 것을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 정량 흡입기를 사용하여 건조 분말로 전달되되, 임의의 부형제를 제외하고 건조 분말의 MMAD는 대개 약 1 μ m 내지 5 μ m의 범위에 있다.

[0448] 질 투여에 적합한 조제물은 활성 성분에 더하여 적합한 것으로 당업계에 공지된 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼(foam) 또는 분무 조제물로 제공될 수 있다.

- [0449] 비경구 투여에 적합한 조제물은 의도된 수용인의 혈액과 등장성인 조제물을 만드는 항산화제, 완충제, 세균 발육 저지제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0450] 조제물은 단위 용량 또는 다회 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 제공되며, 사용 바로 전 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사를 위한 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조된(동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투약 조제물은 본 명세서에 상기 인용된 바와 같이 활성 성분의 1일 용량 또는 단위 1일 하위 용량, 또는 이것의 적절한 분획을 함유하는 것이다.
- [0451] 특히 상기 언급한 성분에 더하여 본 발명의 조제물은 당해 조제물의 유형에 대해 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0452] 본 발명은 수의적(veterinary) 담체와 함께 상기 정의된 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 수의적 조성물을 제공한다.
- [0453] 수의적 담체는 조성물을 투여하는 목적에 유용한 물질이며, 수의학 분야에서 달리 불활성이거나 허용가능한 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 양립할 수 있다. 이 수의학 조성물은 경구로, 비경구로 또는 임의의 다른 원하는 경로로 투여될 수 있다.
- [0454] 본 발명의 화합물은 활성 성분으로서 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유하는 제어된 방출의 약제학적 조제물("방출 조절 조제물")을 제공하는데 사용되며, 이때 활성 성분의 방출은 덜 빈번한 용량으로 또는 주어진 활성 성분의 약동학적 또는 독성 프로파일을 개선시키도록 제어되고 조절된다.
- [0455] 활성 성분의 유효량은 적어도 치료되는 질환의 특성, 독성, 화합물이 예방적으로(낮은 용량) 또는 활성 바이러스 감염에 대해 사용되었는지 여부, 전달 방법, 및 약제학적 조제물에 의존하며, 통상적인 용량 단계적 확대 연구를 사용하여 임상상에 의해 결정될 것이다. 약 0.0001 내지 약 100mg/kg 체중/일; 전형적으로 약 0.01 내지 약 10mg/kg 체중/일; 더 전형적으로 약 0.01 내지 약 5mg/kg 체중/일; 가장 전형적으로, 약 0.05 내지 약 0.5mg/kg 체중/일이 되는 것으로 기대될 수 있다. 예를 들어, 대략 70kg 체중의 성인 인간에 대한 1일 후보 용량은 1mg 내지 1000mg, 바람직하게는 5mg 내지 500mg의 범위에 있을 것이고, 1회 용량 또는 다회 용량의 형태를 취할 수 있다.
- [0456] 투여 경로
- [0457] 본 발명의 하나 이상의 화합물(본 명세서에서 활성 성분으로 언급됨)은 치료되는 질환에 적절한 임의의 경로로 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 폐, 국소(구강 및 설하를 포함), 질 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추강내 및 경막외) 등을 포함한다. 바람직한 경로는 예를 들어 수용인의 질환에 따라 다를 수 있다는 것이 인식될 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은 그것들이 경구로 생체이용가능하며, 경구로 투여될 수 있다는 점이다.
- [0458] 조합 치료
- [0459] 본 발명의 조성물은 또한 다른 활성 성분과 조합하여 사용된다. 파라믹소비리대 바이러스 감염의 치료를 위해, 바람직하게는 다른 활성 치료제가 파라믹소비리대 바이러스 감염, 특히 호흡기세포융합 바이러스 감염 및/또는 파라인플루엔자 바이러스 감염에 대해 활성이다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적 예는 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV(RespiGam[®]), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 및 이들의 혼합물이다.
- [0460] 파라믹소비리대 바이러스의 다수의 감염은 호흡기 감염이다. 따라서, 감염의 호흡기 증상 및 결과를 치료하기 위해 사용되는 추가적인 활성 치료법은 화학식 I 내지 화학식 IV의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 추가적인 작용제는 바람직하게는 경구로 또는 직접 흡입으로 투여된다. 예를 들어, 바이러스 호흡 감염의 치료를 위한 화학식 I 내지 IV의 화합물과 조합되는 다른 추가적인 치료제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 기관지확장제 및 코티코스테로이드를 포함한다.
- [0461] 1950년에 천식 치료제로 처음으로 도입된 글루코코르티코이드(Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950)는 그것의 작용 메커니즘이 아직 완전히 이해되지 않았음에도 이 질병에 대해 가장 강력하고 지속적으로 효과

라이사이클로[3.3.1.02,4]노난(옥시트로피움-N,N-다이에틸글라이시네이트); 7-[2-(2-다이에틸아미노-아세트시)-2,2-다이-티오펜-2-일-아세트시]-9,9-다이에틸-3-옥사-9-아조니아-트라이사이클로[3.3.1.02,4]노난(티오토로피움-N,N-다이에틸글라이시네이트); 다이메틸아미노-아세트산 2-(3-다이아이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-메틸-페닐 에스테르(톨테로딘-N,N-다이에틸글라이시네이트); 3-[4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]-1-메틸-1-(2-옥소-2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리디늄; 1-[1-(3-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일]-4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-이미다졸리딘-2-온; 1-사이클로옥틸-3-(3-메톡시-1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-페닐-프로프-2-인-1-올; 3-[2-(2-다이에틸아미노-아세트시)-2,2-다이-티오펜-2-일-아세트시]-1-(3-페녹시-프로필)-1-아조니아-바이사이클로[2.2.2]옥탄(아클리디늄-N,N-다이에틸글라이시네이트); 또는 (2-다이에틸아미노-아세트시)-다이-티오펜-2-일-아세트산 1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리딘-4-일 에스테르를 포함한다.

[0466] 화학식 I 내지 IV의 화합물은 또한 호흡기 감염의 감염과 증상 둘 다를 치료하기 위한 점액용해제와 조합될 수 있다. 점액용해제의 비제한적 예는 암브록솔이다. 유사하게, 화학식 I 내지 IV의 화합물은 호흡기 감염의 감염과 증상을 둘 다 치료하기 위하여 거담제와 함께 조합될 수 있다. 거담제의 비제한적 예는 구아이페네신이다.

[0467] 네블라이징된 고장 식염수는 폐질환이 있는 환자에서 소기도의 즉시 및 장기간의 클리어런스를 개선시키기 위해 사용된다(Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266). 화학식 I 내지 IV의 화합물은 또한 파라믹소비리대 바이러스 감염이 모세기관지염을 합병증으로 할 때 네블라이징된 고장 식염수와 조합될 수 있다. 화학식 I 내지 IV의 화합물과 고장 식염수의 조합은 또한 상기 논의한 임의의 추가적인 작용제를 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 네블라이징된 약 3% 고장 식염수가 사용된다.

[0468] 또한 환자에게 동시에 또는 이후의 투여를 위하여 단일 제형으로 하나 이상의 추가적인 활성 치료제와 본 발명의 임의의 화합물을 조합하는 것이 가능하다. 조합 치료는 동시 또는 순차적인 섭생으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 때, 조합은 2 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0469] 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제의 공동 투여는 일반적으로 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 말하며, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 활성 치료제의 치료적 유효량은 둘 다 환자의 신체 내에 제공된다.

[0470] 공동 투여는 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 투약량의 투여 전 또는 투여 후 본 발명 화합물의 제형의 투여, 예를 들어 하나 이상의 다른 활성 치료제의 투여 후 수초, 수분 또는 수시간 이내에 본 발명의 화합물의 투여를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 다른 활성 치료제 단위 용량의 투여 후 수초 또는 수분 이내에 본 발명의 화합물의 단위 용량이 우선 투여될 수 있다. 대안으로, 하나 이상의 다른 치료제의 단위 용량이 우선 투여된 후 수초 또는 수분 이내에 본 발명 화합물의 단위 용량이 투여될 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물의 단위 용량이 우선 투여된 후 시간의 기간 후(예를 들어 1 내지 12시간), 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 용량 투여가 바람직할 수 있다. 다른 경우에, 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 용량을 우선 투여한 후, 시간의 기간 후(예를 들어 1 내지 12시간) 본 발명의 화합물의 단위 용량을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0471] 조합 치료는 "상승" 및 "상승적인", 즉 함께 사용된 활성 성분이 화합물을 개별적으로 사용하는 것으로부터 초래된 효과의 합보다 더 클 때 달성되는 효과를 제공할 수 있다. 상승적 효과는 활성 성분: (1) 공동 조제되고 투여되거나 또는 조합된 조제물로 동시에 전달되고; (2) 별개의 조제물과 교대로 또는 병행하여 전달되며; 또는 (3) 일부 다른 섭생으로 달성될 수 있다. 교대 치료로 전달될 때, 상승적 효과는 화합물이, 예를 들어 별개의 정제, 알약 또는 캡슐로, 또는 별개의 주사 내 상이한 주사로 투여되거나 순차적으로 전달될 때 달성될 수 있다. 일반적으로 교대 치료 동안, 각 활성 성분의 효과적인 투약량은 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되는 반면, 조합 치료에서 2 이상의 활성 성분의 효과적인 투약량은 함께 투여된다. 상승적 항바이러스 효과는 개개의 조합 화합물의 예측된 순수하게 첨가적인 효과보다 큰 항바이러스 효과를 의미한다.

[0472] 또 다른 실시형태에서, 본 적용은 HCV로 감염된 세포를 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르의 유효량과 접촉하는 단계를 포함하되, 이에 의해 파라믹소비리대 중합효소가 억제되는 세포 내 파라믹소비리대 중합효소의 억제 방법을 제공한다.

[0473] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 HCV로 감염된 세포를 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르, 및 적어도 하나의 추가적인 활성 치료제의 유효량과 접촉하는 단계를 포함하되, 이에 의해 파라믹소비리대 중합효소가 억제되는 세포 내 파라믹소비리대 중합효소의 억제 방법을 제공한다.

[0474] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 파라믹소비리대 바이러스로 감염된 세포를 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는

이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르, 및 선택된 적어도 하나의 추가적인 활성 치료제의 유효량과 접촉하는 단계를 포함하는, 세포 내 파라믹소비리대 중합효소의 억제 방법을 제공한다.

[0475] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 적용은 환자에게 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 파라믹소비리대 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0476] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 적용은 환자에게 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르, 및 적어도 하나의 추가적인 활성 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하되, 이에 의해 파라믹소비리대 중합효소가 억제되는 환자에서 파라믹소비리대 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0477] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 적용은 환자에게 화학식 I 내지 IV의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 및/또는 에스테르, 및 적어도 하나의 추가적인 활성 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 파라믹소비리대 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0478] 본 발명의 화합물의 대사물질

[0479] 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 생체내 대사생성물은 이러한 생성물이 선행 기술 이상으로 신규하고 불분명한 정도로 본 발명의 범주에 속한다. 이러한 생성물은 예를 들어 주로 효소적 과정에 기인하여 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화로부터 초래될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대사생성물을 수득하기에 충분한 시간의 기간 동안 포유류와 접촉하는 단계를 포함하는 공정에 의해 만들어진 신규하고 불분명한 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 본 발명의 방사선 표지된(예를 들어, ^{14}C 또는 ^3H) 화합물을 제조하는 단계, 그것을 검출가능한 용량으로(예를 들어 약 0.5mg/kg 초과) 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이와 같은 동물에게 또는 인간에게 비경구적으로 투여하는 단계, 충분한 시간 동안 대사가 일어나도록 하는 단계(전형적으로 약 30초 내지 30시간) 및 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 그것의 변환 생성물을 분리하는 단계로 확인된다. 이러한 생성물은 표지되었기 때문에 용이하게 분리된다(다른 것들은 에피토프와 결합할 수 있는 항체의 사용에 의해 분리된다). 대사생성물 구조는 통상적 방식, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석으로 결정된다. 일반적으로 대사생성물의 분석은 당업자에게 잘 공지된 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방법으로 행해진다. 변환 생성물은, 그것들이 생체 내에서 달리 발견되지 않는다면, 그것들이 그 자체의 HCV 중합효소 억제 활성을 소유하지 않을 때조차도, 본 발명의 화합물의 치료적 용량을 위한 진단적 분석에서 유용하다.

[0480] 대용의 위장 분비물 내 화합물의 안정성을 결정하기 위한 방안 및 방법은 공지되어 있다. 화합물은 약 50몰% 미만의 보호기가 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션 시 대용의 장 또는 위액에서 탈보호되는 경우, 위장관 내에서 안정한 것으로 본 명세서에서 정의된다. 간단하게, 본 화합물이 위장관에 대해 안정하기 때문에 그것들이 생체 내에서 가수분해될 수 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 본 발명의 프로드러그는 전형적으로 분해 시스템에서 안정하지만, 소화강, 간 또는 다른 대사 기관 내, 또는 일반적으로 세포 내에서 모 약물로 실질적으로 가수분해될 수 있다.

[0481] 실시예

[0482] 특정 약어 및 두문자어가 실험의 세부사항을 기재하는데 사용된다. 이들 중 대부분은 당업자에 의해 이해되지만, 표 1은 다수의 이들 약어 및 두문자어의 목록을 포함한다.

표 1

약어 및 두문자어의 목록

약어	의미
Ac ₂ O	아세트산 무수물
AIEM	2,2'-아조비스 (2-메틸프로피오나이트릴)
Bn	벤질
BnBr	브롬화벤질
BSA	비스(트라이메틸실릴)아세트아마이드
BzCl	벤조일 클로라이드
CDI	카보닐 다이이미다졸
DABCO	1,4-다이아자바이사이클로 [2.2.2]옥탄
DBN	1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔
DDQ	2,3-다이클로로 -5,6-다이사이아노-1,4-벤조퀴논
DBU	1,5-다이아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-5-엔
DCA	다이클로로아세트아마이드
DCC	다이사이클로헥실카보다이이미드
DCM	다이클로로메탄
DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
DME	1,2-다이메톡시에탄
DMTCI	다이메톡시트라이틸 클로라이드
DMSO	다이메틸설펍사이드
DMTr	4, 4' -다이메톡시트라이틸
DMF	다이메틸포름아마이드
EtOAc	에틸 아세테이트
ESI	전기분무 이온화
HMDS	헥사메틸다이실라잔
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
LDA	리튬 다이아이소프로필아마이드
LRMS	저해상도 질량 스펙트럼
MCPBA	메타-클로로 과벤조산
MeCN	아세토 나이트릴
MeOH	메탄올

[0483]

MMTC	모노 메톡시 트라이틸 클로라이드
m/z 또는 m/e	질량 대 전하 비
MH ⁺	질량 + 1
MH ⁻	질량 - 1
MsOH	메탄설폰산
MS 또는 ms	질량 스펙트럼
NBS	N-브로모숙신이미드
Ph	페닐
rt 또는 r.t.	실온
TBAF	테트라뷰틸암모늄 플루오라이드
TMSCl	클로로트라이메틸실란
TMSBr	브로모트라이메틸실란
TMSI	요오도트라이메틸실란
TMSOTf	(트라이메틸실릴)트라이플루오로메틸설포네이트
TEA	트라이에틸아민
TBA	트라이뷰틸아민
TBAP	트라이뷰틸암모늄 파이로포스페이트
TBSCl	t-뷰틸다이메틸실릴 클로라이드
TEAB	트라이에틸암모늄 바이카보네이트
TFA	트라이플루오로아세트산
TLC 또는 tlc	박막 크로마토그래피
Tr	트라이페닐메틸
Tol	4-메틸벤조일
Turbo Grignard	아이소프로필마그네슘 클로라이드와 리튬 클로라이드의 1:1 혼합물
δ	테트라메틸실란으로부터의 다운필드 ppm

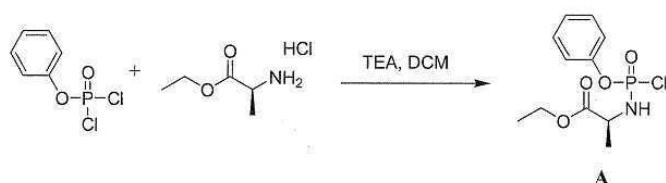
[0484]

[0485]

[0486]

화합물의 제조

(2S)-에틸 2-(클로로(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트(클로리데이트 A)



[0487]

[0488]

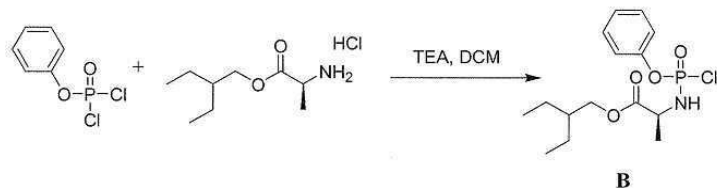
에틸 알라닌 에스테르 염산 염(1.69 g, 11 mmol)을 무수 CH₂Cl₂(10ml) 중에 용해시켰고 혼합물을 N₂(g) 하에 0 ℃로 냉각시키면서 교반하였다. 페닐 다이클로로포스페이트(1.49ml, 10mmol)을 첨가한 후 10분에 걸쳐 Et₃N을 적가하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 RT로 서서히 가온하였고 12시간 동안 교반하였다. 무수 Et₂O(50ml)를 첨가하였고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과로 제거하였고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 내 0-50% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 중간체 A를 제공하였다(1.13 g, 39%).

[0489]

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.27(m, 5H), 4.27(m, 3H), 1.52(m, 3H), 1.32(m, 3H).

[0490] ^{31}P NMR(121.4 MHz, CDCl_3) δ 8.2, 7.8.

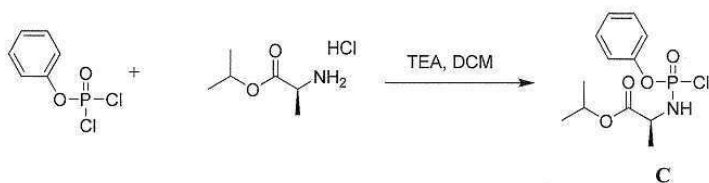
[0491] **(2S)-2-에틸뷰틸 2-(클로로(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트(클로리데이트 B)**



[0492]

[0493] 2-에틸뷰틸 알라닌 에스테르를 에틸 알라닌 에스테르로 대체한 것을 제외하고, 2-에틸뷰틸 알라닌 클로로포스포르아미데이트 에스테르 B를 클로리데이트 A와 동일한 과정으로 제조하였다. 물질을 다음 반응에서 미정제로 사용하여왔다. 메탄올 또는 에탄올로 처리로 필요한 LCMS 신호를 가지는 대체 생성물을 형성한다.

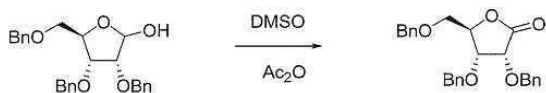
[0494] **(2S)-아이소프로필 2-(클로로(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트(클로리데이트 C)**



[0495]

[0496] 아이소프로필 알라닌 에스테르를 에틸 알라닌 에스테르로 대체한 것을 제외하고, 아이소프로필 알라닌 클로로포스포르아미데이트 에스테르 C를 클로리데이트 A와 동일한 과정으로 제조하였다. 물질을 다음 반응에서 미정제로 사용하여왔다. 메탄올 또는 에탄올로 처리로 필요한 LCMS 신호를 가지는 대체 생성물을 형성한다.

[0497] **(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴(화합물 1)**



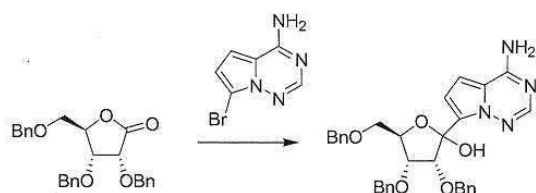
[0498]

[0499] 상업적으로 입수가 가능한 락톤(10 g, 23.8 mmol)을 $\text{N}_2(\text{g})$ 하에 무수 DMSO(30ml) 중에 용해시켰다. Ac_2O (20ml)를 첨가하였고 얻어진 반응 혼합물을 RT에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 H_2O (500ml)에 부었고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 200ml)로 추출하였고, 그 다음에 합한 유기 추출물을 H_2O (3 x 200ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 MgSO_4 로 건조시켰고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2 중에 용해시켰고 헥산 내 25% EtOAc 로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 락톤을 제공하였다(9.55 g, 96%).

[0500] ^1H NMR(400 MHz, DMSO) 7.30-7.34(m, 13H), 7.19-7.21(m, 2H), 4.55-4.72(m, 6H), 4.47(s, 2H), 4.28(d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.66(m, 2H).

[0501] LCMS m/z 436.1 [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}$], 435.2 [$\text{M}+\text{OH}$]- Tr = 2.82분

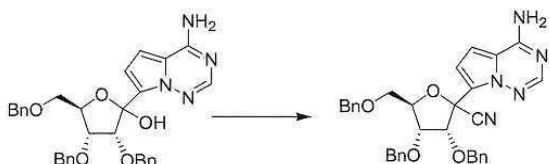
[0502] HPLC Tr = 2ml/분 유속에서 5분에 걸쳐 4.59[H2 내 2-98% ACN).



[0503]

[0504] 브로모피라졸(WO2009/132135에 따라서 제조)(0.5 g, 2.4 mmol)을 $N_2(g)$ 하에 무수 THF(10ml) 중에서 현탁하였다. 현탁액을 교반하였고 TMSCl(0.67ml, 5.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한 다음 n-BuLi(6ml, 헥산 내 1.6N, 9.6 mmol)의 용액을 서서히 첨가한 후 $-78^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 $-78^{\circ}C$ 에서 10분 동안 교반한 다음, 락톤(1 g, 2.4 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. LCMS로 측정하여 반응이 완료되었을 때, AcOH를 첨가하여 반응을 킨칭하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였고 잔여물을 CH_2Cl_2 와 H_2O (100ml, 1:1)의 혼합물 중에 용해시켰다. 유기층을 분리하였고 H_2O (50ml)로 세척하였다. 그 다음에 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 내 0-50% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 1:1의 아노머 혼합물로서 생성물을 제공하였다(345mg, 26% 수율).

[0505] LCMS m/z 553 [M+H].

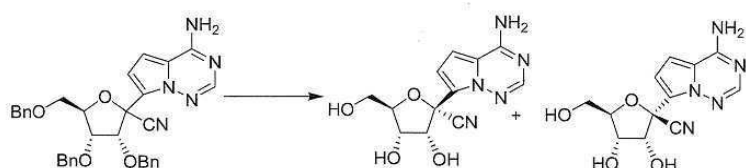


[0506]

[0507] 하이드록시 뉴클레오사이드(1.1 g, 2.0 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (40ml) 중에 용해시켰고 $N_2(g)$ 하에 교반하면서 용액을 $0^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. TMSCN(0.931ml, 7 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 추가 10분 동안 교반하였다. TMSOTf(1.63ml, 9.0 mmol)를 반응에 서서히 첨가하였고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (120ml)로 희석하였고, 수성 $NaHCO_3$ (120ml)을 첨가하여 반응을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 추가 10분 동안 교반하였고 유기층을 분리하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (150ml)로 추출하였으며 합한 유기 추출물을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 최소량의 CH_2Cl_2 중에 용해시켰고, 0-75% EtOAc와 헥산의 구배로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 아노머의 혼합물로서 트라이벤질 사이아노 뉴클레오사이드를 제공하였다(0.9 g, 80%).

[0508] 1H NMR(300 MHz, CD_3CN) δ 7.94(s, 0.5H), 7.88(s, 0.5H), 7.29-7.43(m, 13H), 7.11-7.19(m, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.70-6.76(m, 1H), 6.41 (bs, 2H), 5.10(d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.96(d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 4.31-4.85(m, 7H), 4.09-4.18(m, 2H), 3.61-3.90(m, 2H).

[0509] LCMS m/z 562 [M+H].



열기 1

[0510]

[0511] 트라이벤질 사이아노 뉴클레오사이드(70mg, 0.124 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (2ml) 중에 용해시켰고, $N_2(g)$ 하에 $-78^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. BCl_3 (CH_2Cl_2 중에서 1N, 0.506ml, 0.506 mmol) 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 $-78^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. LC/MS로 반응이 완료되었을 때, MeOH를 첨가하여 반응을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 H_2O (0.1 % TFA)로 5분 동안 용리한 후, H_2O (0.1 % TFA) 중의 0-70% MeCN 구배로 35분 동안 용리하는 C18 역상 HPLC를 실시하여, α -아노머(20mg, 37%), 및 β -아노머 1(20mg, 37%)을 용리하였다.

[0512] (α -아노머)

[0513] 1H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.96(s, 1H), 7.20(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.97(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56-4.62(m, 1H), 4.08-4.14(m, 1H), 3.90 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H).

[0514] (β -아노머)

[0515] ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.91(s, 1H), 7.80-8.00(br s, 2H), 6.85-6.89(m, 2H), 6.07(d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.17(br s, 1H), 4.90(br s, 1H), 4.63(t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.02-4.06(m, 1H), 3.94(br s, 1H), 3.48-3.64(m, 2H).

[0516] LCMS m/z 292.2 [M+H], 290.0 [M-H]. Tr= 0.35분.

[0517] ^{13}C NMR(400 MHz, DMSO), 156.0, 148.3, 124.3, 117.8, 117.0, 111.2, 101.3, 85.8, 79.0, 74.7, 70.5, 61.4

[0518] HPLC Tr = 1.32분

[0519] (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴(화합물 2)

[0520]

[0521] **2-데옥시-2-플루오로-4,5-*O*-다이벤질-D-아라비노스**. TFA (13.5ml) 중의 1'-메톡시-2-데옥시-2-플루오로-4,5-*O*,*O*-다이벤질-D-아라비노스(1.0 g, 2.88 mmol)를 H_2O (1.5ml)로 처리하였고, 얻은 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 EtOAc(100ml)로 희석하였고 포화 NaHCO_3 (50ml)로 처리하였다. 유기층을 분리하였고, NaCl (50ml)로 세척하였으며, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 내 0-100% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피(80 g SiO_2 Combiflash HP 골드 컬럼)를 실시하여 백색 고체로서 2-데옥시-2-플루오로-4,5-*O*,*O*-다이벤질-D-아라비노스(695mg, 72%)를 얻었다: R_f = 0.52(헥산 내 25% EtOAc);

[0522] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.30(m, 10H), 5.35(m, 1H), 4.68-4.29(m, 7H), 3.70(d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.50(d, J = 10.5 Hz, 2H).

[0523] ^{19}F NMR(282.2 MHz, CDCl_3) δ -207 (m), -211 (m).

[0524] LCMS m/z 350 [M+ H_2O].

[0525]

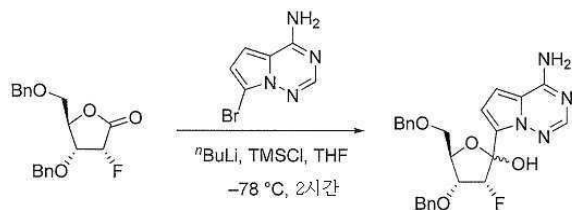
[0526] **(3R, 4R, 5R)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로다이하이드로퓨란-2(3H)-온**. 2-데옥시-2-플루오로-4,5-*O*,*O*-다이벤질-D-아라비노스(4.3 g, 12.8 mmol)를 CH_2Cl_2 중에 용해시켰고(85ml) 4Å MS(10 g) 및 피리디늄 디클로메이트(14.4 g, 38.3 mmol)로 처리하였다. 얻은 혼합물을 24시간 동안 교반한 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용리액을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 헥산 내 0-100% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피(120 g SiO_2 HP 골드 Combiflash 컬럼)를 실시하여 맑은 오일로서 (3R, 4R, 5R)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로다이하이드로퓨란-2(3H)-온을 얻었다(3.5 g, 83%): R_f = 0.25 (헥산 내 25% EtOAc).

[0527] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.37(m, 10H), 5.45 (dd, J = 49, 5.7, Hz, 1H), 4.85(d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.52(m, 4 H), 4.29(d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 15.3, 10.2 Hz, 2H).

[0528] ^{19}F NMR(282.2 MHz, CDCl_3) δ -216.

[0529] LCMS m/z 348 [M+ H_2O].

[0530] HPLC (6-98% MeCN-H₂O 구배, 0.05% TFA 변형제) t_R = 5.29분. -Phenomenex Synergi 4 m 하이드로-RP 80 A, 50 × 4.60 mm, 4 마이크론; 2ml/분 유속



[0531]

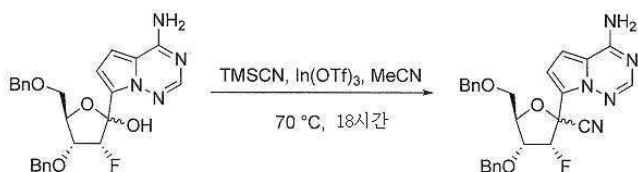
[0532] (3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-올. THF(1.4ml) 중의 7-브로모피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민(68mg, 0.319 mmol)을 TMSCl(89μl, 0.703 mmol)로 처리하였고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 nBuLi(헥산 내 1.0 M, 1.09ml, 1.09 mmol)로 처리하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음 THF(1.4ml) 중의 (3R, 4R, 5R)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로다이하이드로퓨란-2(3H)-온(106mg, 0.319 mmol)로 적가처리 하였다. 얻은 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 THF(1.0ml) 중의 AcOH(83 μl, 1.44 mmol)를 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 다음 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 EtOAc(100ml)로 희석하였고 포화 NaCl 용액(50ml)으로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 0-100% EtOAc로 용리한 후 EtOAc 중의 0-100% 구배(EtOAc 중의 20% MeOH)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피(40 g SiO₂ HP 골드 Combiflash 컬럼)를 실시하여 백색 고체로서 (3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-올을 얻었다(68mg, 44%, α/β 이성질체의 60/40 혼합물). R_f = 0.32(EtOAc).

[0533] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.05(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.26(m, 10H), 6.95(m, 1H), 6.71(m, 1H), 6.08(m, 1H), 5.34(m, 1H), 4.65(m, 6H), 4.71(m, 2H).

[0534] ¹⁹F NMR(282.2 MHz, CDCl₃) δ -211 (m).

[0535] LCMS m/z 465 [M+H].

[0536] HPLC(6-98% MeCN-H₂O 구배, 0.05% TFA 변형제) t_R = 4.37분. (α-이성질체), 4.54분. (β-이성질체).



[0537]

[0538] (3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴: (3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-올(195mg, 0.42 mmol)를 MeCN (1.4ml) 중에 용해시켰고, TMSCN(336 μl, 2.52 mmol) 및 In(OTf)₃(708mg, 1.26 mmol)으로 처리하였다. 용액을 70℃에서 18시간 동안 교반한 다음 0℃로 냉각하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(20 방울)로 처리한 다음 RT으로 가온하였으며 EtOAc(100 ml) 및 H₂O(50ml)로 희석하였다. 유기층을 분리하였고 포화 NaCl 용액(50ml)으로 세척하였으며, MgSO₄로 건조시키고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 0-100% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피(40 g SiO₂ HP 골드 Combiflash Column)를 실시하여 백색 고체로서 (3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴을 얻었다(110mg, 55%, α/β 이성질체의 60/40 혼합물). 이성질체 둘 다에 대한 데이터: R_f = 0.53(EtOAc).

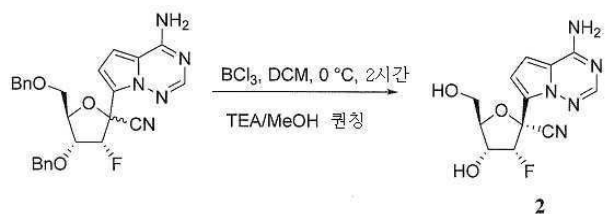
[0539] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.01(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.30(m, 10H), 7.00(d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.93(d, J =

4.8 Hz, 1H), 6.87(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.70(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 52, 3.3$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 53, 4.5$ Hz, 1H), 4.71(m, 7H), 3.87(m, 2H), 3.72(m, 2H).

[0540] ^{19}F NMR(282.2 MHz, CDCl_3) δ -196 (m), -203(m).

[0541] LCMS m/z 474 [M+H].

[0542] HPLC (6-98% MeCN-H₂O 구배, 0.05% TFA 변형제) $t_R = 4.98$ 분.



[0543]

[0544] (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴 (2) (3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴(110mg, 0.23 mmol)을 CH_2Cl_2 중에 용해시켰고(1.5ml) 0°C로 냉각하였다. 반응 혼합물을 $\text{BCl}_3(\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 내 1.0 M, 766 μl , 0.77 mmol)로 처리하였고 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 -78°C로 냉각하였고 Et_3N (340 μl , 2.44 mmol) 다음에 MeOH(2 ml)로 처리한 후 실온으로 가온시켰다. 반응물을 감압하에 농축시킨 다음 MeOH($3 \times 5\text{ml}$)과 함께 공증발시켰다. 다음에 잔여물을 H_2O (5ml) 중에서 현탁한 다음 NaHCO_3 (1 g)로 처리하였다. 용액을 10분 동안 교반한 다음 감압하에 농축하였다. 잔여물을 여과하였으며 소결 유리 깔대기(굵음) 상의 MeOH($3 \times 10\text{ml}$)로 세척하였으며, 용리액을 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 역상 HPLC(0.05% TFA 변형제와 함께 H_2O 구배 중의 6-98%)를 실시하여 백색 고체 및 α -이성질체로서 (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴 2를 얻었다(16.8mg, 25%).

[0545] β -이성질체에 대한 데이터: $R_f = 0.13$ (EtOAc 중의 10% MeOH).

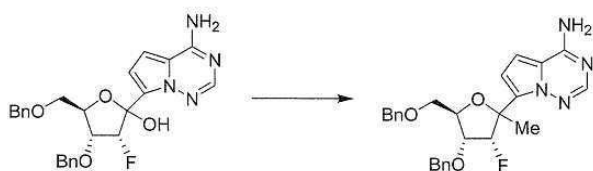
[0546] ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 8.09(s, 1H), 7.28(d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.42(dd, $J = 53, 3.3$ Hz, 1H), 4.20(m, 2H), 3.99(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.77(d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

[0547] ^{19}F NMR(282.2 MHz, CDCl_3) δ -197 (m).

[0548] LCMS m/z 294 [M+H].

[0549] HPLC (2-98% MeCN-H₂O 구배, 0.05% TFA 변형제) $t_R = 1.49$ 분.

[0550] (2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-5-메틸테트라하이드로퓨란-3-올(화합물 3)



[0551]

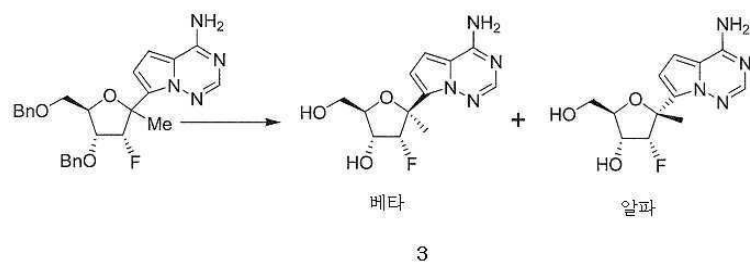
[0552] 출발 뉴클레오사이드(화합물 2의 합성에서 기재한 바와 같이 제조)(0.355 g, 0.765 mmol)를 무수 THF(35ml) 중에 용해시켰고 $\text{N}_2(\text{g})$ 하에 교반하면서 0°C로 냉각시켰다. 메틸 마그네슘 클로라이드 용액(2ml, 6 mmol)(THF 내 3N)을 첨가하였고 얻은 혼합물을 밤새 교반하였다. 아세트산(7 mmol)을 첨가하여 반응을 퀀칭한 다음 용매를 감압 하에 회전으로 제거하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰고, 용액에 실리카겔 플러그를 실시하여 미정제

혼합물로서 생성물을 분리하였다(0.355 g). LC/MS (m/z : 480, M^{+1}). 미정제 물질을 무수 CH_2Cl_2 (20ml) 중에 용해시켰고, $N_2(g)$ 하에 두었다. 용액을 교반하였고 메탄설폰산(0.2ml, 2.74 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반한 다음 Et_3N (3.5 mmol)의 첨가로 퀀칭하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물에 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 메틸 치환된 뉴클레오사이드(0.174 g, 0.377 mmol, 44% 수율)를 각각 베타- 및 알파-아노머의 4:1 혼합물로 제공하였다.

[0553] 1H NMR(300 MHz, CD_3CN) 주 아노머 δ 7.87(s, 1H), 7.27-7.40(m, 10 H), 6.77(d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.70(d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.23(br s, 2H), 5.53(dd, J = 55, 3.3 Hz, 1H), 4.42-4.75(m, 4H), 4.19-4.26(m, 1H), 3.65-4.00(m, 3H), 1.74(d, J = 3.9 Hz, 3H).

[0554] ^{19}F NMR(282.2 MHz, CD_3CN) 주요 아노머 δ -207(m, 1F)

[0555] LCMS m/z 463 $[M+H]^+$.



[0556]

[0557] 벤질화된 뉴클레오사이드 물질(0.134 g, 0.290 mmol), Degussa 촉매(0.268 g) 및 AcOH(30ml)를 함께 혼합하였다. 반응 분위기를 $H_2(g)$ 로 채웠고 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과로 제거하였고 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 최소량의 H_2O 중에서 용해시켰고 역상 HPLC(C^{18} 하이드로 RP 컬럼)를 실시하여 β -아노머 **3**를 분리하였다(0.086 g, 0.217 mmol, 57% 수율).

[0558] 1H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.87(s, 1H), 7.22(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87(d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 54, 3.6 Hz, 1H), 3.97-4.10(m, 2H), 3.81 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.6, 4.8 Hz, 1H), 1.65(d, J = 4.2 Hz, 3H).

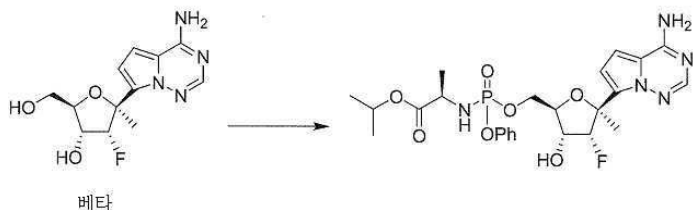
[0559] ^{19}F NMR(282.2 MHz, CD_3CN) δ -207(m, 1F).

[0560] 소량의 알파 아노머는 다음을 특징으로 하였다.

[0561] 1H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.86(s, 1H), 7.26(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.85(d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 54, 3.9 Hz, 1H), 4.39 (ddd, J = 26.1, 9.9, 3.6 Hz, 2H), 4.00 - 4.05(m, 1H), 3.90 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 12.6, 4.8, 1H), 1.56(s, 3H).

[0562] ^{19}F NMR(282.2 MHz, CD_3CN) δ -198(dd, J = 54, 26 Hz, 1F).

[0563] **(2R)-아이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-플루오로-3-하이드록시-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)-(페녹시)포스포릴아미노)프로판오에이트(화합물 4)**



[0564]

4

[0565]

뉴클레오사이드 **3**(0.011 g, 0.04 mmol)을 트라이메틸포스페이트(2ml) 중에 용해시켰고 0℃로 냉각시켰다. 혼합물을 N₂(g) 분위기 하에 교반하였고 1-메틸이미다졸(0.320ml, 5 mmol) 다음에 알라닌모노아이소프로필, 모노페놀 포스포르클로리데이트 **C**(0.240ml, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 서서히 가온한 한편 LC/MS로 모니터링하였다. LCMS로 완료되었을 때, 반응 혼합물을 H₂O(5ml)로 처리한 다음 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시켰고 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하였다. 생성물 분획을 수집하였고 농축하였다. 잔여물에 분취 HPLC를 실시하여 이성질체의 혼합물로서 알라닌 아이소프로필 모노아미데이트 프로드러그 **4**를 수득하였다(4.7mg, 0.003 mmol, 6%).

[0566]

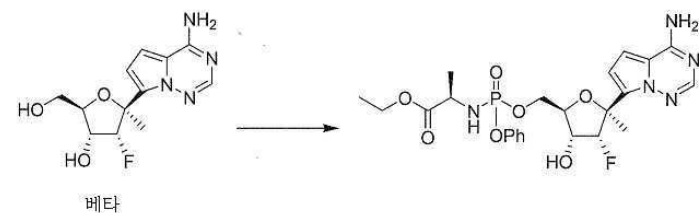
¹H NMR(300 MHz, CD₃CN) δ 7.87(s, 1H), 7.17-7.44(m, 5 H), 6.71-6.83(m, 2H), 6.14 (br, s, 2H), 5.38 (dd, J = 56, 3.3 Hz, 1H), 4.92-5.01(m, 1H), 3.86-4.46(m, 6H), 3.58(m, 1H), 1.73(m, 3H), 1.18-1.34(m, 9H)

[0567]

LCMS *m/z* 552 [M+H].

[0568]

(2R)-에틸 2-((((2R,3R,4R,5S)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-플루오로-3-하이드록시-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸아미노)프로파노에이트(화합물 5)



[0569]

5

[0570]

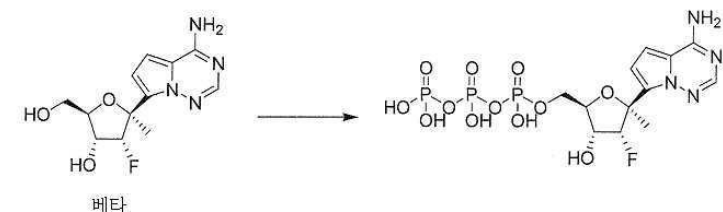
뉴클레오사이드 **3**(0.026 g, 0.092 mmol)를 트라이메틸포스페이트(2ml) 중에 용해시켰고 0℃로 냉각시켰다. 혼합물을 N₂(g) 하에 교반하였고 1-메틸이미다졸 (0.062ml, 0.763 mmol) 다음에 클로리데이트 **A**(0.160 g, 0.552 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였고 실온으로 서서히 가온하였다. H₂O(5ml)를 첨가하여 반응을 퀸칭한 다음 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시켰고 헥산 중 0-100% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하였다. 생성물 분획을 수집하였고 농축하였다. 미정제 생성물을 0 내지 100% 헥산 내 EtOAc를 사용하여 용리하였다. 미정제 생성물을 수집하였고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 분취 HPLC를 실시하여 **5**를 수득하였다(2.0mg, 4% 수율).

[0571]

LCMS *m/z* 538 [M+H].

[0572]

((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-플루오로-3-하이드록시-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로전 트라이포스페이트(화합물 6)



[0573]

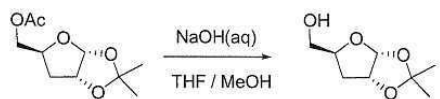
6

[0574] 뉴클레오사이드 **3**(0.022 g, 0.056 mmol)을 트라이메틸포스페이트(1ml) 중에 용해시켰고 N₂(g) 하에 교반하였다. 포스포러스 옥시클로라이드(0.067ml, 0.73 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 분석 이온-교환 컬럼에 의한 모니터링으로 80% 초과 모노포스페이트가 형성된 시간을 결정하였다. 무수 DMF(1ml) 중에 용해한 트라이부틸아민(0.44ml, 1.85 mmol) 및 트라이에틸암모늄 파이로포스페이트(0.327 g, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 다음 H₂O(5ml) 중의 1N 트라이에틸암모늄 바이카보네이트 용액의 첨가로 퀀칭하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 H₂O 중에서 재용해시켰다. 용액에 이온 교환 크로마토그래피를 실시하여 표제 생성물 **6**을 수득하였다(1.7mg, 6% 수율).

[0575] LCMS *m/z* 521 [M-H]. Tr = 0.41

[0576] HPLC 이온 교환 TR = 9.40분

[0577] **(2R,3R,5S)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴(화합물 7)**

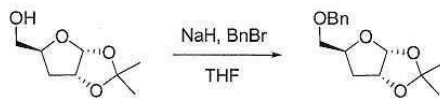


[0578]

[0579] **((3αR,5S,6αR)-2,2-다이메틸-테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올**

[0580] 아세테이트 물질(1.2 g, 5.5 mmol)(J. Org. Chem. 1985, 50, 3547, De Bernardo et al)을 1:1 혼합물 MeOH 및 THF(10ml) 중에 용해시켰다. pH가 13이 될 때까지 1N 용액의 NaOH(aq)(10ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 AcOH의 첨가로 pH 8 내지 9로 중화하였다. 혼합물을 EtOAc(10 x 30ml)로 추출하였고, 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시켰고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 0-70% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 원하는 생성물을 제공하였다(866mg, 90%).

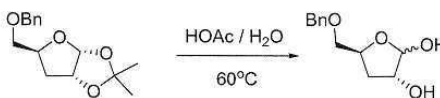
[0581] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.84(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.93-3.54(m, 2H), 2.04-1.84(m, 2H), 1.52(s, 3H), 1.33(s, 3H).



[0582]

[0583] **(3αR,5S,6αR)-5-(벤질옥시메틸)-2,2-다이메틸-테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔**. 수소화 나트륨(188mg, 7.46 mmol)을 무수 THF(5ml) 중에 용해시켰고, 실온에서 N₂(g) 하에 교반하였다. 알코올(866mg, 4.97 mmol)을 무수 THF(3ml) 중에 용해한 다음 5분에 걸쳐 수소화 나트륨 혼합물에 일부 첨가하였다. 얻은 혼합물을 20분 동안 교반한 다음 벤질 브로마이드(892μl, 7.46 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음 빙냉한 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc(30ml)의 혼합물에 부었다. 유기층을 분리한 다음 수층을 EtOAc(30ml)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 중 0-40% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 벤질 에터 생성물을 제공하였다(912mg, 69%).

[0584] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27(m, 5H), 5.86(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.42(m, 1H), 3.69-3.53(m, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.83-1.77(m, 1H), 1.52(s, 3H), 1.33(s, 3H).

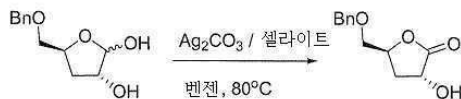


[0585]

[0586] **(3R,5S)-5-(벤질옥시메틸)-테트라하이드로퓨란-2,3-다이올**. 벤질 에터(910mg, 3.44 mmol)를 1:1 AcOH 및 H₂O(20 ml) 혼합물 중에 용해시켰고 60°C에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물에 헥산

내 0-70% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 다이올 생성물을 제공하였다(705mg, 91%).

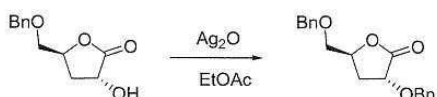
[0587] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27(m, 5H), 5.40(d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 5.17(s, 0.5H), 4.67-4.56(m, 3H), 4.33(m, 0.5H), 4.24(d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 3.71-3.67(m, 1H), 3.56-3.42(m, 2H), 2.31-2.22(m, 1H), 2.08-1.89(m, 2H).



[0588]

[0589] (3R,5S)-5-(벤질옥시메틸)-3-하이드록시-다이하이드로퓨란-2(3H)-온. 다이올(705mg, 3.14 mmol)을 벤젠(30ml) 중에 용해시켰고 탄산은 셀라이트 혼합물(3.46 g, 6.28 mmol)로 처리하였다. 얻은 혼합물을 $\text{N}_2(\text{g})$ 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 실온으로 냉각하였고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 내 0-70% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 락톤 생성물을 제공하였다(600mg, 86%).

[0590] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27(m, 5H), 4.75-4.68(m, 1H), 4.60-4.49(m, 2H), 3.74-3.54(m, 2H), 2.61-2.35(m, 2H), 2.38-2.28(m, 1H).

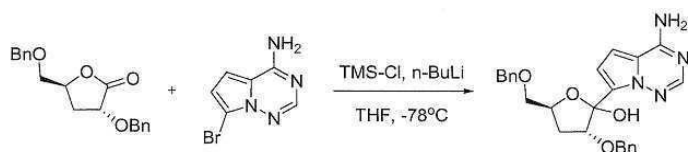


[0591]

[0592] (3R, 5S)-3-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-다이하이드로퓨란-2(3H)-온.

[0593] 락톤(600mg, 2.7 mmol)을 EtOAc(30ml) 중에 용해시켰고 산화은(626mg, 2.7 mmol) 다음에 브롬화벤질(387 μl , 3.24 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 $\text{N}_2(\text{g})$ 하에 50°C에서 8시간 동안 교반하였다. 그 다음에 추가적인 산화은(300mg)을 첨가한 다음 얻은 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 추가적인 벤질 브로마이드(50 μl) 및 산화은(150mg)을 첨가하였고, 혼합물을 추가적인 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 헥산 내 0-20% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 표제 생성물을 제공하였다(742mg, 88%).

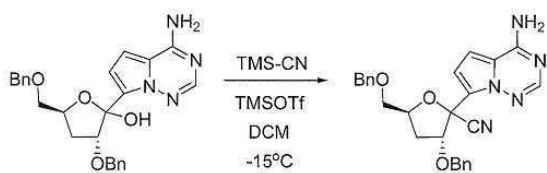
[0594] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27(m, 10H), 4.99(d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.72(m, 2H), 4.56(m, 2H), 4.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.72-3.51(m, 2H), 2.42-2.25(m, 2H).



[0595]

[0596] (3R,5S)-2-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-3-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-올. 7-브로모피롤로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-4-아민(607mg, 2.85 mmol)을 무수 THF(10ml) 중에 용해시켰고 실온에서 $\text{Ar}(\text{g})$ 하에 교반하였다. TMS-Cl(1.1ml, 8.55 mmol)을 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압하에 농축시킨 다음 진공하에 건조시켰다. 잔여물을 THF(20ml) 중에서 현탁하였고 -78°C에서 $\text{Ar}(\text{g})$ 하에 교반하였다. 헥산(2.28ml, 5.7 mmol) 중 2.5M n-BuLi 용액을 10분에 걸쳐 적가하였고, 얻은 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 무수 THF(7ml) 중에 용해한 락톤(742mg, 2.37 mmol)을 20분에 걸쳐 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 pH가 5 내지 6이 될 때까지 쿨링하였다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 EtOAc로 희석하였다. 용액을 포화 NaHCO_3 용액, 포화 NaCl로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 내 0-80% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 표제 생성물을 제공하였다(250mg, 24%).

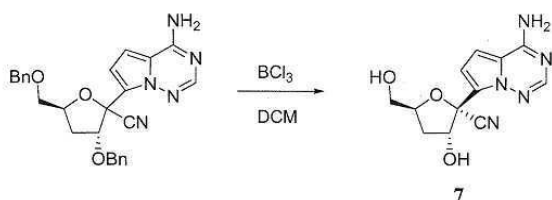
[0597] LCMS m/z 447.2 [M+H], 445.1 [M-H].



[0598]

[0599] (3R,5S)-2-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3-(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴. 알코올(250mg, 0.56mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (10ml) 중에 용해시켰고 -15°C 에서 Ar(g) 하에 교반하였다. TMSCN(448 μl , 3.36 mmol)을 적가하였고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. TMSOTf(466 μl , 2.58 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였고, 얻은 혼합물을 -15°C 에서 90분 동안 교반하였다. 추가적인 TMSCN (224 μl , 3 eq.) 및 TMSOTf(202 μl , 2 eq.)를 첨가하였고 5시간 동안 교반을 지속하였다. 포화 수성 NaHCO_3 용액을 첨가하여 반응을 퀸칭하였고 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하였고, 포화 수성 NaHCO_3 용액, 포화 NaCl 용액으로 세척하였으며, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 중 0-70% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 표제 생성물을 제공하였다(150mg, 59%).

[0600] LCMS m/z 456.3 [M+H], 454.1 [M-H].



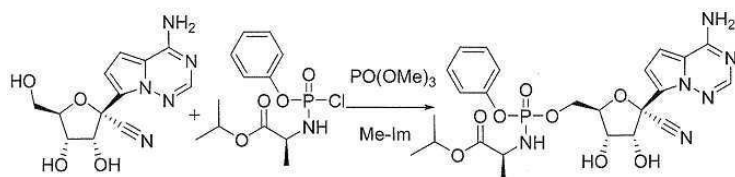
[0601]

[0602] (2R,3R,5S)-2-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴(7). 벤질 에터(150mg, 0.329 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (2ml) 중에 용해시켰고, 혼합물을 -20°C 에서 Ar(g) 하에 교반하였다. CH_2Cl_2 (724 μl , 0.724 mmol) 내 1M BCl_3 용액을 적가하였고 얻은 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 (724 μl , 0.724 mmol) 내 추가적인 1M BCl_3 를 첨가하였고 2시간 동안 교반을 지속하였다. 그 다음에 혼합물을 -78°C 로 냉각시켰고 Et_3N 및 MeOH(3ml)의 2:1 혼합물로 서서히 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 MeOH(10ml)로 처리하였다. 반응물을 RT로 가온시킨 다음 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 MeOH 중에 용해시켰고 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 MeOH 중에 다시 용해시켰고 고체 NaHCO_3 로 처리하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음 여과로 고체를 제거하였다. 용액을 감압하에 농축하였고 분취 HPLC를 실시하여 원하는 생성물 7을 제공하였다(10mg, 11%).

[0603] ^1H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.71(s, 1H), 6.75(d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.65(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.91(t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 3.67-3.47(m, 2H), 2.18(m, 2H).

[0604] LCMS m/z 276.1 [M+H], 274.0 [M-H].

[0605] (2S)-아이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-사이아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)(페녹시)-포스포릴아미노)프로파노에이트(화합물 8)



[0606]

8

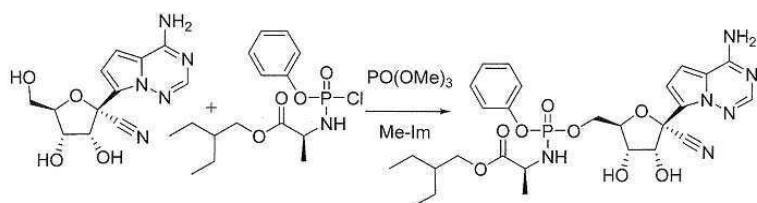
[0607] 뉴클레오사이드 **1**(45mg, 0.15mmol)을 무수 트라이메틸 포스페이트(0.5ml) 중에 용해시켰고, 용액을 0℃에서 N₂(g) 하에 교반하였다. 메틸 이미다졸(36 μ l, 0.45 mmol)을 용액에 첨가하였다. 클로로포스포르아미데이트 **C**(69mg, 0.225 mmol)를 무수 THF(0.25ml) 중에 용해시켰고 뉴클레오사이드 혼합물에 적가하였다. 반응이 LCMS로 완료되었을 때, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였고 포화 수성 NaHCO₃ 용액, 포화 NaCl로 세척하였으며, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰고, 여과하였으며 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 CH₂Cl₂ 중의 0-5% MeOH로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피 다음에 분취 HPLC를 실시하여 생성물을 제공하였다(20.9mg, 25%).

[0608] ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.95(m, 1H), 7.31-6.97(m, 7H), 4.94(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.43(m, 3H), 4.20(m, 1H), 3.80(d, 1H), 1.30-1.18(m, 9H);

[0609] ³¹P NMR(121.4 MHz, CD₃OD) δ 3.8.

[0610] LCMS *m/z* 561.0 [M+H], 559.0 [M-H].

[0611] **(2S)-2-에틸뷰틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-사이아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸아미노)프로파노에이트**(화합물 9)



9

[0612]

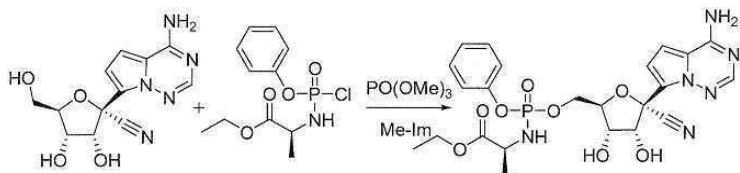
[0613] 화합물 **8**의 제조와 동일한 방법에 따라서 화합물 **1** 및 클로리데이트 **B**로부터 제조하였다.

[0614] ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.87(m, 1H), 7.31-7.16(m, 5H), 6.92-6.89(m, 2H), 4.78(m, 1H), 4.50-3.80(m, 7H), 1.45-1.24(m, 8H), 0.95-0.84(m, 6H).

[0615] ³¹P NMR(121.4 MHz, CD₃OD) δ 3.7.

[0616] LCMS *m/z* 603.1 [M+H], 601.0 [M-H].

[0617] **(2S)-에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-사이아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸아미노)프로파노에이트**(화합물 10)



10

[0618]

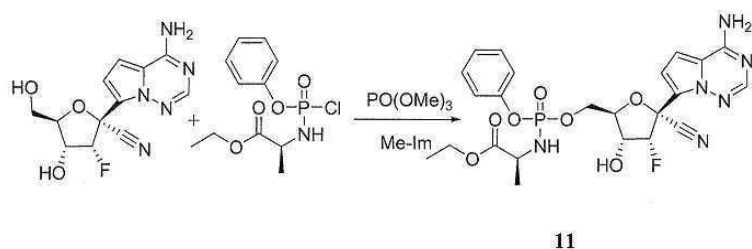
[0619] 화합물 **8**의 제조와 동일한 방법에 따라서 화합물 **1** 및 클로리데이트 **A**로부터 제조하였다.

[0620] ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.95(m, 1H), 7.32-6.97(m, 7H), 4.78(m, 1H), 4.43-4.08(m, 6H), 3.83(m, 1H), 1.31-1.18(m, 6H).

[0621] ³¹P NMR(121.4 MHz, CD₃OD) δ 3.7.

[0622] LCMS *m/z* 547.0 [M+H], 545.0 [M-H].

[0623] (2S)-에틸 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-사이아노-4-플루오로-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트(화합물 11)



[0624]

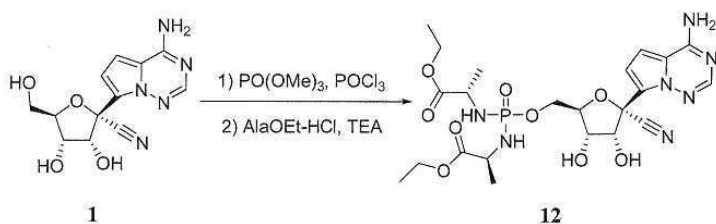
[0625] 화합물 11을 화합물 8의 제조와 동일한 방법을 사용하여 화합물 2 및 클로리데이트 A로부터 제조하였다.

[0626] ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 7.91(m, 1H), 7.33-7.16(m, 5H), 6.98-6.90(m, 2H), 5.59(m, 1H), 4.50-4.15(m, 4H), 4.12-3.90(m, 3H), 1.33-1.18(m, 6H).

[0627] ^{31}P NMR(121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.8.

[0628] LCMS m/z 549.0 [M+H], 547.1 [M-H].

[0629] (2S,2'S)-다이에틸 2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-사이아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)포스포릴)비스(아잔다이일)다이프로파노에이트(화합물 12)



[0630]

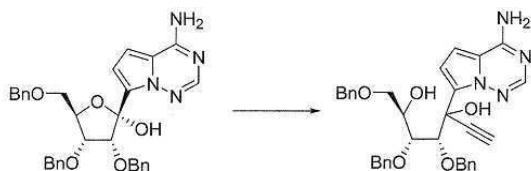
[0631] 뉴클레오사이드 1(14.6mg, 0.05 mmol)을 무수 트라이메틸 포스페이트(0.5ml) 중에 용해시켰고, RT에서 $\text{N}_2(\text{g})$ 하에 교반하였다. POCl_3 (9.2 μl , 0.1 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(61mg, 0.4 mmol) 다음에 Et_3N (70 μl , 0.5 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 추가적인 Et_3N (70 μl , 0.5 mmol)을 첨가하여 pH 9-10의 용액을 제공하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 EtOAc 로 희석하였고, 포화 수성 NaHCO_3 용액 다음에 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 분취 HPLC(C_{18} 컬럼)를 실시하여 생성물 12를 수득하였다(5.5mg, 16%).

[0632] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.13(s, 1H), 7.41(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.78(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.25-4.08(m, 7H), 3.83(m, 2H), 1.33-1.23(m, 12H).

[0633] ^{31}P NMR(121.4 MHz, CD_3OD) δ 13.8.

[0634] LCMS m/z 570.0 [M+H], 568.0 [M-H].

[0635] (2S,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-에티닐-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3,4-다이올(화합물 13)



[0636]

[0637]

뉴클레오사이드 알코올(0.6 g, 1.08 mmol)(화합물 1 합성에서 설명한 바와 같이 제조)을 무수 THF(8ml) 중에 용해시켰고, N₂(g) 하에 두었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 THF(17.2ml, 17.2 mmol) 중의 에틸 마그네슘 브로마이드의 0.5N 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. AcOH(1.5ml)를 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 CH₂Cl₂ 중에 재용해시켰다. 용액에 헥산 내 0 내지 80%로 용리하는 실리카겔 플러그를 실시하여 미정제 생성물로서 표제 화합물을 제공하였다.

[0638]

LCMS *m/z* 579 [M+H].



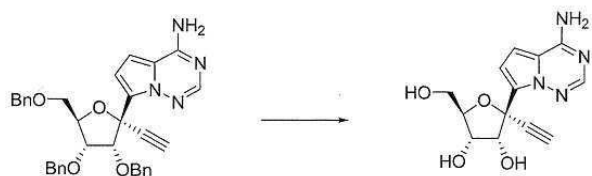
[0639]

[0640]

미정제 에틸 알코올(0.624 g, 1.08 mmol)을 무수 CH₂Cl₂(10ml) 중에 용해시켰고, N₂(g) 하에 두었다. 혼합물을 교반하였고, 설산산(0.2ml, 2.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS로 완료될 때, Et₃N(0.56ml)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 반응물을 감압하에 농축시켰고 잔여물을 헥산 내 0 내지 75% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 아노머의 혼합물로 에틸 뉴클레오사이드를 수득하였다(0.200 g, 2단계에 걸쳐 33%).

[0641]

LCMS *m/z* 561 [M+H].



[0642]

[0643]

트라이벤질 뉴클레오사이드(0.650 g, 1.16 mmol)를 무수 CH₂Cl₂(30ml) 중에 용해시켰고 N₂(g) 하에 -78℃로 냉각시켰다. 보론 트라이브로마이드 용액(CH₂Cl₂ 내 1N, 5.5ml)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH(10ml) 및 피리딘(2ml) 용액을 첨가하여 반응을 퀸칭하였고, 혼합물을 실온으로 상승시켰다. 혼합물을 감압하에 농축하였고 분취 HPLC를 실시하여 α-아노머(20mg) 및 β-아노머 **13**(110mg)를 제공하였다.

[0644]

(β-아노머) ¹H NMR(300 MHz, DMSO) δ 7.81(s, 1H), 7.76(br s, 2H), 6.80-6.85(m, 2H), 5.11(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90(d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82(dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.62(t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.95-3.99(m, 1H), 3.85-3.91 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.61-3.67(m, 1H), 3.47-3.55(m, 1H), 3.52(d, J = 0.9 Hz, 1H).

[0645]

(α-아노머) ¹H NMR(300 MHz, DMSO) δ 7.80(s, 1H), 7.59 (bs, 2H), 6.80(d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.54(d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.00(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.27(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.64-3.72(m, 1H), 3.51-3.59(m, 1H), 3.48(d, J = 0.6 Hz, 1H)

[0646]

LCMS *m/z* 291 [M+H].

[0647]

(2R,3R,4R)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-1,3,4-트라이스(벤질옥시)헥산-2,5-다이올 (화합물 14)



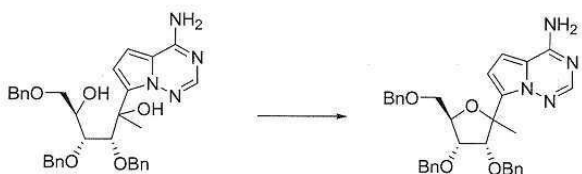
[0648]

[0649]

화합물 1 합성으로부터의 트라이벤질 알코올(0.250 g, 0.453 mmol)을 THF(25 ml) 중에 용해시켰고 $N_2(g)$ 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 $0^\circ C$ 로 냉각시킨 다음 THF(1.2ml, 3.62 mmol) 중의 메틸 마그네슘 클로라이드의 3.0N 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 아세트산(1.5ml)을 첨가하여 반응을 퀸칭한 다음 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시켰고, 헥산 내 0 내지 80% EtOAc로 용리하는 실리카겔 플러그를 실시하였다. 그 다음에 미정제 생성물(0.452 g)을 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0650]

LCMS m/z 569 [M+H].



[0651]

[0652]

미정제 메틸 뉴클레오사이드(0.452 g, 0.796 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (20ml) 중에 용해시켰고, $N_2(g)$ 하에 교반하였다. 메탄설폰산(0.2ml, 2.78 mmol)을 첨가하였고, 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. Et_3N (0.56ml)을 첨가하여 반응을 퀸칭한 다음 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물에 헥산 내 0 내지 75% EtOAc로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 실시하여 아노머의 혼합물로서 생성물을 수득하였다(0.20 g, 2단계에 걸쳐 46%).

[0653]

LCMS m/z 551 [M+H].



14

[0654]

[0655]

트라이벤질 뉴클레오사이드(0.20 g, 0.364 mmol)를 AcOH(30ml) 중에 용해시켰고 Pd/C(Degussa)(400mg)로 채웠다. 교반 혼합물을 $N_2(g)$ 로 3회 플러싱한 다음 $H_2(g)$ 를 도입하였다. 반응물을 $H_2(g)$ 하에 2시간 동안 교반한 다음 촉매를 여과로 제거하였다. 용액을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 H_2O 중에서 재용해시켰다. 용액을 중성 조건 하에 분취 HPLC를 실시하여 α -아노머 및 β -아노머 14를 81% 수율로 제공하였다.

[0656]

(α -아노머) 1H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.81(s, 1H), 7.22(d, 1H), 6.75(d, 1H), 4.47(d, 1H), 4.25-4.31(m, 1H), 3.88-4.95(m, 1H), 3.58-3.86(dd, 2H), 1.50(s, 3H).

[0657]

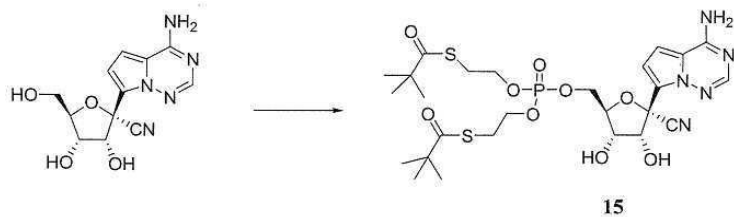
(β -아노머) 1H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.91(s, 1H), 7.26(d, 1H), 6.90(d, 1H), 4.61(d, 1H), 4.00-4.09(m, 2H), 3.63-3.82(dd, 2H), 1.67(s, 3H).

[0658]

LCMS m/z 281 [M+H].

[0659]

S,S'-2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-사이아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)포스포릴)비스(옥시)비스(에탄-2,1-다이일) 비스(2,2-다이메틸프로판티오에이트)(화합물 15)



[0660]

[0661]

뉴클레오사이드 **1**(0.028 g, 0.096 mmol)을 트라이메틸포스페이트(1ml) 중에서 용해시켰다. 반응물을 N₂(g) 하에 교반한 다음 1H-테트라졸(0.021 g, 0.29 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 포스판(Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 14; 3-5; 1995; 763 - 766. Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles; et al.)(87mg, 0.192 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 다음 반응을 30% 과산화수소(0.120ml)로 퀀칭하였다. 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반한 다음 포화 수성 티오황산나트륨(1ml)으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 분취 HPLC를 실시하여 표제 생성물 **15**를 분리하였다.

[0662]

¹H NMR(300 MHz, CD₃CN) δ 7.98(s, 1H), 6.92(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.82(m, 2H), 4.47(m, 1H), 4.24(m, 2H), 4.00(m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.11(m, 4H), 1.24(s, 9H).

[0663]

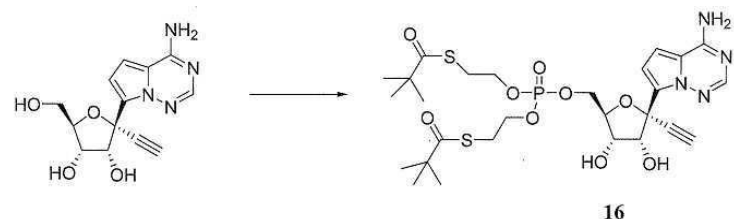
³¹P NMR(121.4 MHz, CD₃CN) δ -1.85 (s).

[0664]

LCMS *m/z* 661 [M+H].

[0665]

S,S'-2,2'-(((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-에틸닐-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메톡시)포스포릴)비스(옥시)비스(에탄-2,1-다이일) 비스(2,2-다이메틸프로판티오에이트)(화합물 16)



[0666]

[0667]

화합물 **16**을 출발 뉴클레오사이드로 화합물 **13**으로 대체하는 것을 제외하고 화합물 **15**와 동일한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0668]

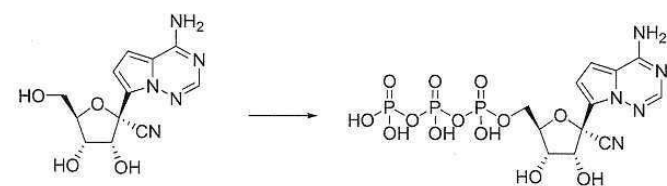
¹H NMR(300 MHz, CD₃CN) δ 7.91(s, 1H), 6.86(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.76(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.29 (bs, 2H), 4.69 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.58(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.14-4.33(m, 5H), 3.99-4.07(m, 4H), 3.53(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.11 (q, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.22(s, 18H).

[0669]

LCMS *m/z* 658.9 [M+]. Tr=2.31

[0670]

((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-5-사이아노-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로전 트라이포스페이트(화합물 17)



[0671]

[0672]

화합물 **17**을 화합물 **6**의 제조와 유사한 과정을 사용하여 화합물 **1**로부터 제조하였다. 생성물을 나트륨 염으로

분리하였다.

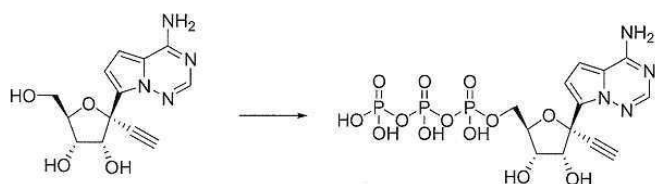
[0673] ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 7.76(s, 1H), 6.88(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.73(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86(d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43(m, 1H), 4.39(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.94(m, 1H)

[0674] ^{31}P NMR(121.4 MHz, D_2O) δ -5.4(d, 1P), -10.8(d, 1P), -21.1 (t, 1P).

[0675] LCMS m/z 530 [M-H], 531.9 [M+H] Tr = 0.22분

[0676] HPLC 이온 교환 Tr=9.95분

[0677] ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-에틸닐-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로전 트라이포스페이트(화합물 18)



18

[0678]

[0679] 화합물 6의 제조와 유사한 과정을 사용하여 화합물 18을 화합물 13으로부터 제조하였다. 생성물을 TEA 염으로 분리하였다.

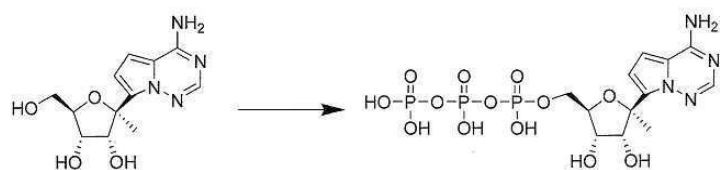
[0680] ^1H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.85(s, 1H), 7.09(d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.95(d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.23(m, 2H), 4.08(m, 2H), 3.06 (q, J = 7.4 Hz, 20H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 30H)

[0681] ^{31}P NMR(121.4 MHz, D_2O) δ -10.8(d, 1P), -11.2(d, 1P), -23.2(t, 1P).

[0682] LCMS m/z 530.8 [M+H], Tr = 0.46

[0683] HPLC 이온 교환 Tr = 9.40분

[0684] ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-다이하이드록시-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로전 트라이포스페이트(화합물 19)



19

[0685]

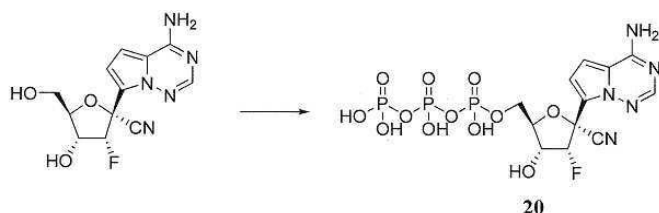
[0686] 화합물 6의 제조와 유사한 절차를 사용하여 화합물 19를 화합물 14로부터 제조하였다.

[0687] ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 7.78(s, 1H), 6.98(m, 1H), 6.84(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.04(m, 4H), 1.54(s, 3H).

[0688] ^{31}P NMR(161 MHz, D_2O) δ -10.6 (m), -23.0 (m).

[0689] LCMS m/z 521.0 [M+H].

[0690] ((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-사이아노-4-플루오로-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로전 트라이포스페이트(화합물 20)



[0691]

[0692] 화합물 6의 제조와 유사한 과정을 사용하여 화합물 20을 화합물 2로부터 제조하였다.

[0693] ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 7.78(s, 1H), 6.93(d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.78(d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 53, 4.4 Hz, 1H), 4.38-4.50(m, 2H), 4.13-4.20(m, 2H).

[0694] ^{31}P NMR(161 MHz, D_2O) δ -5.7(d, 1P), -11.0(d, 1P), -21.5 (t, 1P).

[0695] LCMS m/z 533.9.0 [M+H], 532.0 [M-H] Tr = 1.25분.

[0696] HPLC 이온 교환 Tr=11.0 분

[0697] 항 바이러스 활성

[0698] 본 발명의 다른 양태는 바이러스 감염의 억제 방법에 관한 것으로, 본 발명의 조성물로 이러한 억제가 필요한 것으로 의심되는 샘플 또는 피험자를 치료하는 단계를 포함한다.

[0699] 본 발명의 샘플의 내용에서 바이러스를 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 천연 또는 인공 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플, 예컨대 생물학적 물질 샘플(혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 가래, 타액, 조직 샘플 등); 연구실 샘플; 식품, 물, 또는 공기 샘플; 바이오생성물 샘플, 예컨대 세포, 특히 원하는 글라이코단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물; 등을 포함한다. 전형적으로 샘플은 바이러스 감염을 유도한 유기체, 빈번하게는 중앙 바이러스 같은 병원성 유기체를 함유하는 것으로 의심될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 포함하는 임의의 배지 중에 함유될 수 있다. 샘플은 인간과 같은 살아있는 유기체, 및 세포 배양물과 같은 인공 물질을 포함한다.

[0700] 원한다면, 조성물의 적용 후 본 발명의 화합물의 항-바이러스 활성은 이러한 활성을 검출하는 직접적 및 간접적 방법을 포함하는 임의의 방법으로 관찰될 수 있다. 이러한 활성을 결정하는 정량적, 정성적, 및 반정량적 방법이 모두 생각된다. 전형적으로 상기 기재한 스크리닝 방법 중 하나가 적용되지만, 살아있는 유기체의 생리적 특성의 관찰과 같은 임의의 다른 방법이 또한 적용가능하다.

[0701] 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 공지된 표준 스크리닝 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어 화합물의 항바이러스 활성은 다음의 일반적 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다.

[0702] 호흡기세포융합 바이러스(RSV) 항바이러스 활성 및 세포독성 분석

[0703] 항-RSV 활성

[0704] RSV에 대한 항바이러스 활성을 Hep2 세포에서 시험관내 세포보호(cytoprotection) 분석을 사용하여 결정한다. 이 분석에서, 바이러스 복제를 억제하는 화합물은 세포 생존력 시약을 사용하여 정량화될 수 있는 바이러스-유도 세포 사멸에 대해 세포보호 효과를 나타낸다. 사용된 방법은 공개된 문헌에서 앞서 기재된 방법과 유사하다 (Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53.)

[0705] Hep2 세포는 ATCC(미국 버지니아주 매너서스에 소재)로부터 얻었고 10% 소태아 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신으로 보충한 MEM 배지 중에 유지하였다. 세포를 일주일에 2회 통과시켰고 하위컨플루언트(subconfluent) 단계로 유지하였다. RSV 바이러스주 A2의 상업적 저장물(미국 메릴랜드주 콜롬비아에 소재한 Advanced Biotechnologies)는 Hep2 세포 내 바람직한 세포변성효과(cytopathic effect)를 만들어내는 바이러스 저장물의 적절한 희석을 결정하기 위해 화합물 시험 전에 적정한다.

[0706] 항바이러스 시험을 위해, 3,000개 세포/웰의 밀도에서 분석 24시간 전 Hep2 세포를 96-웰 플레이트 내에 시딩한다. 별개의 96웰 플레이트 상에서, 시험하는 화합물을 세포 배양물 배지 내에서 연속으로 희석한다. 3배 단계적 희석 증분 내 8개 농도를 각 시험 화합물에 대해 제조하였고 100 μl /웰의 각 희석을 Hep2 세포를 시딩한 플레이트 상에 2회 옮긴다. 이후에, 적정으로 이전에 결정한 바이러스 저장물의 적절한 희석물을 세포 배양물 배지 내

에서 제조하고 100 μ l/웰의 세포를 함유하는 시험 플레이트에 첨가하며 화합물을 단계적으로 희석한다. 각 플레이트는 감염된 미처리 세포의 3개의 웰 및 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로 작용하는 미감염 세포의 3개의 웰을 포함한다. RSV로 감염 후, 시험 플레이트를 조직 배양 인큐베이터 내에서 4일 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후, RSV-유도 세포변성효과를 Cell TiterGlo 시약(미국 위스콘신주 매디슨에 소재한 Promega)을 사용하여 결정한 후 발광을 판독한다. 0% 및 100% 억제 대조군에 대하여 각각 시험한 농도에 대해 억제%를 계산하고, 50%로 RSV-유도 세포변성효과를 억제하는 농도로서 각 화합물에 대한 EC50 값을 비선형 회귀에 의해 결정한다. 리바비린(미국 미주리주 세인트 루이스에 소재한 Sigma로부터 구입)을 항바이러스 활성에 대한 양성 대조군으로 사용한다.

[0707] 세포독성

[0708] 시험한 화합물의 세포독성을 다른 세포 유형에 대해 앞서 기재한 바와 유사한 방식에서 세포 생존력 시약을 사용하여 항바이러스 활성과 병행하여 비감염 Hep2 세포 중에서 결정한다(Cihlar et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008, 52(2):655-65.). 세포를 RSV로 감염시키지 않는 것을 제외하고 항바이러스 활성의 결정에서와 같은 동일한 프로토콜을 화합물 세포독성의 측정을 위해 사용한다. 대신에, 바이러스가 없는 세포 배양물 배지(100 μ l/웰)를 세포 및 사전 희석한 화합물과 함께 시험 플레이트에 첨가한다. 그 다음에 세포를 4일 동안 인큐베이션한 다음 CellTiter Glo 시약을 사용하여 세포 생존력 시험을 하고 발광을 판독한다. 미처리 세포 및 50 μ g/ml 푸로마이신(미국 미주리주 세인트 루이스에 소재한 Sigma)으로 처리한 세포를 각각 100% 및 0% 세포 생존력 대조군으로 사용한다. 세포 생존력의 백분율을 0% 및 100% 대조군에 대하여 각각 시험한 화합물 농도에 대해 계산하고, 50%로 세포 생존력을 감소시키는 화합물 농도로서 CC50 값을 비선형 회귀로 결정한다.

화합물	EC50 / μ M	CC50 / μ M
1	0.48	>100
10	0.18	47
12	6.5	>100
13	34	>100
14	2.7	92
15	0.15	>100
16	3.3	>100

[0710] RSV RNP 제조

[0711] RSV 리보뉴클레오단백질(RNP) 복합체를 Mason et al(1)로부터 변형된 방법으로 제조하였다. HEp-2 세포를 MEM + 10% 소태아 혈청(fetal bovine serum, FBS) 내 7.1 x 10⁴ 세포/cm²의 밀도에서 플레이트하였고, 밤새 37℃(5% CO₂)에서 부착시켰다. 부착 후, 세포를 35ml MEM + 2% FBS 내 RSV A2(MOI=5)로 감염시켰다. 감염 후 20시간에, 배지를 2 μ g/ml 악티노마이신 D로 보충한 MEM + 2% FBS로 대체하였고, 1시간 동안 37℃로 되돌렸다. 그 다음에 세포를 PBS로 한 번 세척하였고, 모든 액체가 흡입된 후 35ml의 PBS + 250 μ g/ml 라이소-레시틴으로 1분 동안 처리하였다. 세포를 1.2ml의 완충제 A[50 mm TRIS 아세테이트(pH 8.0), 100 mm 아세트산 칼륨, 1 mm DTT 및 2 μ g/ml 악티노마이신 D]내로 폐기하는 것으로 세포를 채취하였고, 18 게이지 니들을 통한 반복된 통과로 용해시켰다(10회). 세포 용해물을 10분 동안 얼음에 둔 다음 2400g으로 4℃에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액(S1)을 제거하였고, 펠렛(P1)을 18게이지 니들을 통한 반복된 통과로(10회) 1% Triton X-100으로 보충한 600 μ l의 완충제 B[10 mm TRIS 아세테이트(pH 8.0), 10mm 아세트산칼륨 및 1.5mm MgCl₂] 중에서 분열시켰다. 재현탁한 펠렛을 얼음에 10분 동안 둔 다음, 2400g으로 4℃에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액(S2)을 제거하였고, 펠렛(P2)을 0.5% 데옥시콜레이트 및 0.1% Tween 40으로 보충한 600 μ l의 완충제 B 중에서 분열시켰다. 재현탁한 펠렛을 얼음에 10분 동안 둔 다음, 2400g으로 4℃에서 10분 동안 원심분리하였다. 풍부한 RSV RNP 복합체를 함유하는 상청액(S3) 분획을 수집하였고, 단백질 농도를 280nm에서 UV 흡광도로 결정하였다. 엘리퀴트 RSV RNP S3 분획을 -80℃에서 저장하였다.

[0712] RSV RNP 분석

[0713] 전사 반응은 30 μ l의 반응 완충제[50 mm TRIS-아세테이트(pH 8.0), 120 mm 아세트산칼륨, 5% 글라이세롤, 4.5 mm MgCl₂, 3mm DTT, 2 mm 에틸렌글라이콜-비스(2-아미노에틸에터)-테트라아세트산(EGTA), 50 μ g/ml BSA, 2.5U RNasin (Promega), ATP, GTP, UTP, CTP 및 1.5 uCi[α -³²P] NTP(3000 Ci/mmol)] 내 25 μ g의 미정제 RSV RNP 복합체를 함유하였다. RSV RNP 전사의 억제에 대해 평가되는 뉴클레오타이드 유사체를 매치하기 위하여 전사 분석에 사용한 방사선표지된 뉴클레오타이드를 선택하였다. 차가운 경쟁적 NTP를 1/2의 그것의 K_m 최종 농도에 첨가

하였다(ATP= 20 μ M, GTP= 12.5 μ M, UTP= 6 μ M 및 CTP= 2 μ M). 3개의 남아있는 뉴클레오타이드를 100 μ M의 최종 농도에 첨가하였다.

[0714] 뉴클레오타이드 유사체가 RSV RNP 전사를 억제하는지 여부를 결정하기 위하여, 5배 증분으로 6단계의 단계적 희석을 사용하여 화합물을 첨가하였다. 30°C에서 90분 인큐베이션 후, 350 μ l의 Qiagen RLT 라이시스 버퍼로 RNP 반응을 중단시켰고, Qiagen RNeasy 96 키트를 사용하여 RNA를 정제하였다. 65°C에서 10분 동안 RNA 샘플 로딩 완충제(Sigma) 중에서 정제된 RNA를 변성시켰고, 2M 포름알데하이드를 함유하는 1.2% 아가로스/MOPS 겔 상에서 실행한다. 아가로스 겔을 건조시켰고 Storm 포스포리미저(phosphorimager) 스크린에 노출시켰으며 Storm 포스포리미저(GE Healthcare)를 사용하여 현상하였다. 50%로 전체 방사선표지 전사를 감소시킨 화합물의 농도(IC₅₀)를 2개의 복제물의 비선형 회귀 분석으로 계산하였다.

[0715] 참고문헌

[0716] 1) Mason, S., Lawetz, C., Gaudette, Y., Do, F., Scouten, E., Lagace, L., Simoneau, B. and Liuzzi, M. (2004) Polyadenylation-dependent screening assay for respiratory syncytial virus RNA transcriptase activity and identification of an inhibitor. Nucleic Acids Research, 32, 4758-4767.

화합물	IC ₅₀ / μ M
6	3.6
17	1.5
18	1.6
19	1.5
20	0.8

[0717]

[0718] 파라인플루엔자 세포보호 분석의 설명

[0719] 파라인플루엔자 세포보호 분석은 배로 세포 및 파라인플루엔자 3 바이러스주 C 243을 사용한다. 간략하게 바이러스 및 세포를 시험 화합물의 존재에서 혼합하고 7일 동안 인큐베이션한다. 대조군 웰이 바이러스 복제에 기인하여 85 내지 95% 세포 생존력 손실을 나타내도록 바이러스를 사전 적정한다. 따라서, 화합물이 바이러스 복제를 방지할 때, 항바이러스 효과 또는 세포보호를 관찰한다. 각 분석 플레이트는 세포 대조군 웰(세포만), 바이러스 대조군 웰(세포+바이러스), 화합물 독성 대조군 웰(세포+화합물만), 화합물 비색계 대조군 웰(화합물만)뿐만 아니라 실험 웰(화합물+세포+바이러스)를 함유한다. 세포보호 및 화합물 세포독성을 MTS(CellTiter[®] 96 시약, 미국 위스콘신주 매디슨에 소재한 Promega) 색소환원으로 평가한다. 바이러스 세포변성효과(CPE)의 감소%를 결정하고 보고한다; 화합물을 용량-반응으로 시험할 때, IC₅₀(바이러스 복제를 50%로 억제하는 농도), TC₅₀(50% 세포사를 초래하는 농도) 및 계산된 TI(치료적 지표 TC₅₀/IC₅₀)를 항바이러스 활성 및 화합물 세포독성의 그래프 표현과 함께 제공한다. 각 분석은 양성 대조군으로서 리바비린을 포함한다.

[0720] 세포 제조

[0721] 배로 세포(신장, 아프리카 녹색 원숭이, 그리벳 원숭이)를 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection, 메릴랜드주 락빌에 소재한 ATCC)로부터 얻었고, 10% 소태아 혈청(FBS), 2.0mm L-글루타민, 100 단 위/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신("생장 배지")로 보충한 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM) 중에서 생장시킨다. 표준 세포 배양물 기술을 사용하여 세포를 1:10의 분할비로 1주일에 2회 계대배양한다. 총 세포 수 및 생존력 결정%를 혈구계수기 및 트립판 블루 배제법을 사용하여 수행한다. 세포 생존력은 분석에서 이용되는 세포에 대해 95% 초과이어야 한다. 1 x 10⁴ 세포/웰의 농도에서 분석 전날 세포를 96-웰 조직 배양물 플레이트에 시정한다.

[0722] 바이러스 제조

[0723] 이 분석에 대해 사용한 바이러스는 파라인플루엔자 3 바이러스주 C 243이다. 이 바이러스를 센터(ATCC)로부터 얻었고 저장 바이러스 풀의 생산을 위한 배로세포 내에서 생장시켰다. 각 분석을 위해, 사전 적정한 바이러스의 알리쿼트를 냉동기(-80°C)에서 제거하였고, 생물학적 안전 캐비닛 내에서 실온으로 서서히 해동시켰다. 각각의 웰에 첨가된 바이러스 양이 감염 후 6 내지 7일에 85 내지 95% 세포 사멸을 제공하기 위해 결정된 양이 되도록 바이러스를 재현탁하고 조직 배양물 배지 내로 희석하였다.

[0724] 세포 생존력을 위한 MTS 염색

[0725] 분석 종결시(감염 후 7일), 분석 플레이트를 가용성 테트라졸륨계 염료MTS(3-(4,5-다이메틸티아졸-2-일)-5-(3-카복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨; CellTiter[®] 96 시약, Promega)으로 염색하여 세포 생존력을 결정하고, 화합물 독성을 정량화한다. MTS를 대사적으로 활성인 세포의 미토콘드리아 효소로 대사 작용시켜 세포 생존력 및 화합물 세포독성의 빠른 정량적 분석을 허용하는 가용성 포마잔 생성물을 수득하였다. 이 시약은 사용 전 제조가 필요하지 않은 안정한 단일 용액이다. 분석 종결시, 20-25 μ l의 MTS 시약을 웰 당 첨가하였고, 그 다음에 마이크로역가 플레이트를 37℃, 5% CO₂에서 4 내지 6시간 동안 인큐베이션하여 세포 생존력을 평가한다. 접착성 플레이트 실러(sealer)를 뚜껑 대신 사용하고, 밀봉한 플레이트를 몇 번 뒤집어서 포마잔 생성물을 혼합하며, 플레이트를 Molecular Devices Vmax 또는 SpectraMax Plus 플레이트 판독기로 490/650nm에서 분광학적으로 판독한다.

[0726] 데이터 분석

[0727] 내부 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 세포변성효과(CPE)% 감소, 세포 생존력%, IC₂₅, IC₅₀, IC₉₅, TC₂₅, TC₅₀, 및 TC₉₅ 및 다른 지표를 계산하고, 그래프 결과 요약을 나타낸다. 데이터의 그래프 표현에 의한 항바이러스 활성과 독성 두 다에 대한 원래 데이터를 개개의 화합물 활성을 요약하는 인쇄로 제공한다. 이하의 표는 파라인플루엔자 3 바이러스에 대해 선택된 화합물의 활성을 나타낸다.

화합물	IC ₅₀ / μ M	TC ₅₀ / μ M
1	1.71	>30
14	5.23	>30

[0728]

[0729] 기재한 분석에서 관찰된 구체적 약동학적 및 생화학적 반응은 선택된 특정 활성 화합물 또는 억제학적 담체가 존재하는지 여부뿐만 아니라 조제물의 유형 및 사용된 투여 방식에 따라서 및 이들에 의존하여 다를 수 있으며, 결과에서 이러한 기대된 변형 또는 차이는 본 발명의 실행에 따라서 고려된다.

[0730] 본 명세서에서 상기 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허문헌은 개별적으로 참조로 포함되는 것처럼 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0731] 본 발명은 다양한 특이적 및 바람직한 실시형태 및 기술에 대해 기재하였다. 그러나 당업자는 다양한 변화 및 변형이 만들어지는 한편, 본 발명의 정신과 범주 내에 남아있을 수 있다는 것을 이해할 것이다.