



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0013825
 (43) 공개일자 2015년02월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/10 (2006.01) *C07H 19/20* (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) *A61K 31/7076*
 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7035440
- (22) 출원일자(국제) 2013년05월21일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년12월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/042104
- (87) 국제공개번호 WO 2013/177219
 국제공개일자 2013년11월28일
- (30) 우선권주장
 61/650,414 2012년05월22일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (71) 출원인
아이데닉스 파마슈티칼스, 인코포레이티드
 미국 02141 매사추세츠주 캠브리지 벤트 스트리트
 320 플로어 4
- (72) 발명자
메이스, 벤자민 알렉산더
 미국 02122 매사추세츠주 보스톤 프랑코니아 스트리트 65
스튜어트, 알리스테어 제임스
 미국 01773 매사추세츠주 링컨 올드 수드버리 로드 28
모우사, 아델 엠.
 미국 01803 매사추세츠주 별링تون 뉴브리지 애비뉴 34
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 간 질환을 위한 D-아미노산 화합물

(57) 요약

HCV 감염을 비롯한 간 질환 또는 상태의 치료를 위한, D-아미노산을 포함하는 화합물, 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 단독으로 또는 다른 항바이러스제와 조합하여 투여될 수 있는 뉴클레오시드 유도체의 화합물 및 조성물이 개시된다.

(30) 우선권주장

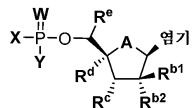
61/695,218	2012년08월30일	미국(US)
61/711,131	2012년10월08일	미국(US)
61/716,874	2012년10월22일	미국(US)
61/726,521	2012년11월14일	미국(US)
61/726,522	2012년11월14일	미국(US)
61/739,509	2012년12월19일	미국(US)
61/772,325	2013년03월04일	미국(US)
61/792,131	2013년03월15일	미국(US)
61/807,249	2013년04월01일	미국(US)
61/807,268	2013년04월01일	미국(US)
61/807,266	2013년04월01일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 2001에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태.

<화학식 2001>



상기 식에서,

염기는 핵염기이고;

A는 S 또는 O이고;

W는 S 또는 O이고;

X는 D-아미노산 잔기 또는 그의 에스테르이고;

Y는 수소, -OR¹, -SR¹ 또는 -NR¹R²이고;

R^{b1}은 알킬, 시클로알킬, -H, 아지도, 시아노 또는 할로겐이고;

R^{b2}는 -OH, -Cl, -F, -H, 아지도, 시아노, 아미노 또는 알콕실이거나; 또는 대안적으로 R^{b1} 및 R^{b2}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합되어 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^c는 -H 또는 -OH이거나, 또는 대안적으로 Y 및 R^c는 연결되어 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 Y 및 R^c는 함께 단일 2가 -O-를 나타내고;

R^d는 -H, -F, 아지도 또는 알레닐이거나; 또는 대안적으로 R^{b2} 및 R^d는 연결되어 알킬렌 또는 치환된 알킬렌을 형성하고;

R^e는 -H 또는 알킬이고;

각각의 R¹은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 알킬 또는 히단토이닐알킬이고;

각각의 R²는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

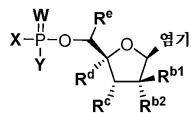
청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 R¹이 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬카르보닐티오알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아릴알콕시카르보닐알킬, 알킬카르보닐알콕시(아릴알킬), (알콕시카르보닐)(알콕시카르보닐아미노)알킬, 시클로알킬카르보닐알콕실, 알콕시카르보닐아미노알킬카르보닐티오알킬, 히드록실알킬카르보닐티오알킬, 아미노알킬카르보닐알콕시카르보닐티오알킬 또는 히단토이닐알킬인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 I에 따른 화합물.

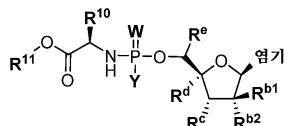
<화학식 I>



청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 II에 따른 화합물.

<화학식 II>



상기 식에서,

각각의 Y는 독립적으로 $-OR^1$, $-SR^1$ 또는 $-NR^1R^2$ 이고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 또는 자연 발생 아미노산의 수소 이외의 측쇄이고;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 알킬 또는 -H이다.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^e 가 H인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^d 가 H인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^d 및 R^{b2} 가 $-CH_2-O-$ 를 형성하는 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, X가 D-알라닌 또는 그의 에스테르인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^{b2} 가 -Cl인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{b2} 가 -F인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{b2} 가 -OH인 화합물.

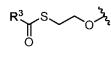
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, W가 O인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, W가 S인 화합물.

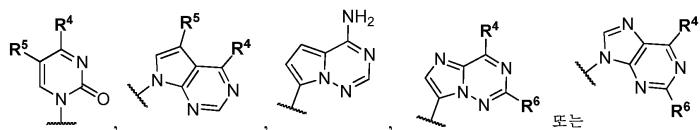
청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 이고, R³이 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 염기가 독립적으로



또는 그의 호변이성질체이고;

각각의 R⁴가 독립적으로 수소, 히드록실, 히드록실아민, 알킬아미노, 할로겐, 술파닐, 아미노 또는 알콕실이고;

각각의 R⁵가 독립적으로 수소, 할로겐 또는 메틸이고;

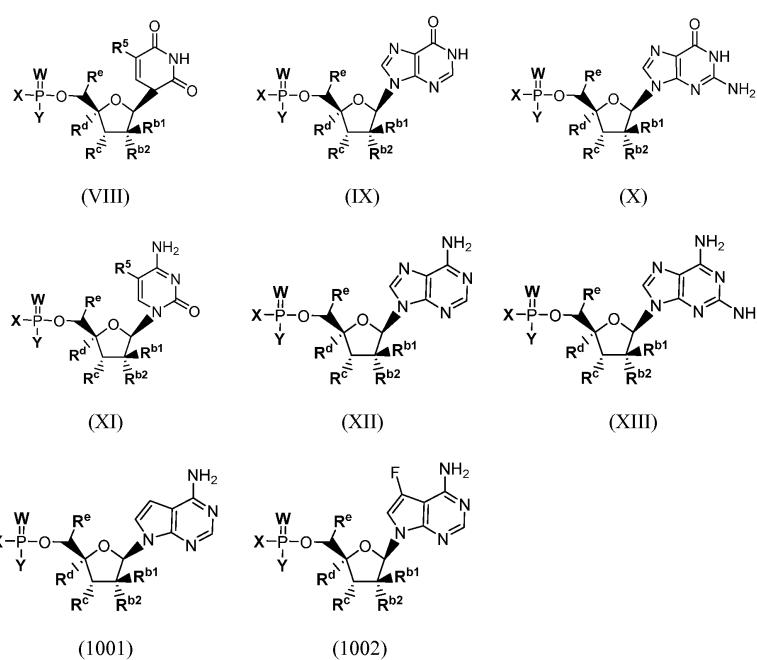
각각의 R⁶이 독립적으로 수소, 아미노 또는 할로인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R⁴가 알킬아미노인 화합물.

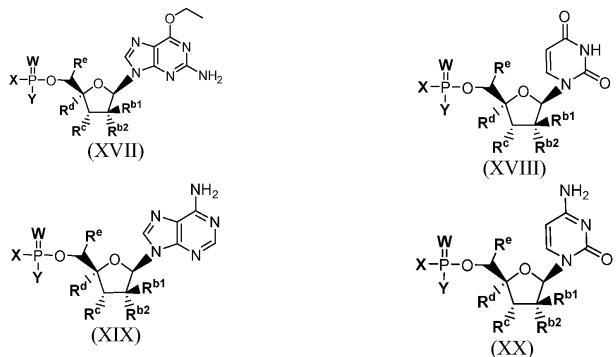
청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물.



청구항 18

제1항에 있어서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 R_P 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 S_P 화합물.

청구항 21

약물에 연결된 D-아미노산 또는 그의 에스테르를 포함하는 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 약물이 간 질환 또는 상태를 치료하기 위한 약물인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 간 질환 또는 상태가 간염, 지방간 질환, 간경변증, 간암, 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 베드-키아리 증후군, 혈색소증, 월슨병, 길버트 증후군, 담도 폐쇄증, 알파-1 항트립신 결핍, 알라질 증후군 또는 진행성 가족성 간내 담즙정체인 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, 약물이 C형 간염을 치료하기 위한 약물인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 약물이 인터페론, 뉴클레오티드 유사체, 폴리머라제 억제제, NS3 프로테아제 억제제, NS5A 억제제, 진입 억제제, 비-뉴클레오시드 폴리머라제 억제제, 시클로스포린 면역 억제제, NS4A 길항제, NS4B-RNA 결합 억제제, 잠금 핵산 mRNA 억제제 또는 시클로필린 억제제인 화합물.

청구항 26

제21항에 있어서, 약물이 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드인 화합물.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, D-아미노산 또는 약물에 연결된 간 표적화제를 추가로 포함하는 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조

성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 경구 제제인 제약 조성물.

청구항 30

치료 유효량의 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물의 투여를 포함하는, C형 간염 바이러스에 감염된 숙주를 치료하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 숙주가 인간인 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 투여가 상당량의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 숙주의 간으로 유도하는 것인 방법.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 조성물을 인터페론, 뉴클레오티드 유사체, 폴리머라제 억제제, NS3 프로테아제 억제제, NS5A 억제제, 진입 억제제, 비-뉴클레오시드 폴리머라제 억제제, 시클로스포린 면역 억제제, NS4A 길항제, NS4B-RNA 결합 억제제, 잠금 핵산 mRNA 억제제, 시클로필린 억제제 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 항바이러스제와 조합하여 또는 교대로 투여하는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 제2 항바이러스제가 텔라프레비르, 보세프라비르, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-2b, PEG화 인터페론 알파 2a, PEG화 인터페론 알파 2b, 리바비린 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 제2 항바이러스제가 텔라프레비르, 보세프라비르, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-2b, PEG화 인터페론 알파 2a, PEG화 인터페론 알파 2b 및 그의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 추가로 여기서 투여는 리바비린과 조합하여 또는 교대로 하지 않는 것인 방법.

청구항 36

간 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 숙주에, 치료 모이어티에 연결된 D-아미노산 또는 그의 에스테르를 포함하는 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 간 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 바이러스 감염, 예컨대 C형 간염 바이러스 감염을 비롯한 간 질환 및 상태의 치료를 필요로 하는 숙주에서 그 치료에 사용하기 위한 화합물, 방법 및 제약 조성물이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 예를 들어 인간에서의 HCV 감염의 치료에 대해 주목할만한 효능 및 생체이용률을 나타내는 치료 뉴클레오시드 유사체에 연결된 D-아미노산이 제공된다.

배경 기술

[0002] C형 간염 바이러스 (HCV)는 전세계적인 만성 간 질환의 주요 원인이다. (Boyer, N. et al., J. Hepatol. 32:98-112, 2000). HCV는 느리게 진행되는 바이러스 감염을 야기하고, 간경변증 및 간세포성 암종의 주요 원인이다 (Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, 1999; Boyer, N. et al., J. Hepatol. 32:98-112, 2000). 만성 C형 간염 바이러스 감염을 앓고 있는 약 1억3천만-1억7천만 명의 사람들이 존재하고, 매년 C형 간염-관련 간 질환으로부터 약 350,000건의 사망이 존재하는 것으로 추정된다.

(Hepatitis C Fact Sheet, World Health Organization Fact Sheet No. 164, June 2011). 만성 C형 간염 감염에 의해 야기되는 간경변증은 미국에서 매년 8,000-12,000건의 사망의 원인이 되고, HCV 감염은 간 이식에 대한 주요 적응증이다.

[0003] HCV 감염은 사례 중 약 75%에서 만성이 되고, 많은 환자가 처음에는 무증상이다. HCV 감염의 첫 번째 증상은 종종 만성 간 질환의 증상이다. HCV에 기인한 만성 간염 환자 중 약 20 내지 30%에서 간경변증이 발병하지만, 이는 수십 년이 걸릴 수도 있다. HCV에 기인한 간경변증의 발병은 또한 간세포성암의 위험을 증가시킨다 (www.merckmanuals.com/professional/hepatic_and_biliary_disorders/hepatitis/chronic_hepatitis.html에서 이용가능한 문헌 [The Merck Manual Online, Chronic Hepatitis, last revision February 2007]).

[0004] HCV 감염이 전세계적인 유행성 수준에 도달해 있고, 감염된 환자에 대해 비극적인 영향을 미친다는 사실에 비추어 볼 때, 숙주에 대해 낫은 독성을 갖는, C형 간염을 치료하기 위한 신규의 유효한 제약 작용제를 제공할 강한 필요성이 여전히 남아있다. 추가로, 다른 플라비비리다에(Flaviviridae) 감염의 위협이 증가함을 고려할 때, 숙주에 대해 낫은 독성을 갖는 신규의 유효한 제약 작용제를 제공할 강한 필요성이 여전히 남아있다. 따라서, 플라비바이러스 감염 및 HCV 감염의 유효 치료에 대한 지속적인 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0005] 개요

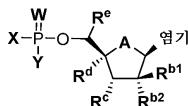
[0006] 간 질환 및 상태의 치료, 예를 들어 플라비바이러스 감염, 예컨대 HCV 감염의 치료에 유용한 화합물이 본원에 제공된다. 화합물은 치료 모이어티에 연결된 D-아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, D-아미노산 화합물은, 예를 들어 간 질환 및 상태의 치료를 필요로 하는 인간에서 그 치료에 대해 높은 조직 수준의 활성 종, 주목할만한 효능 또는 생체이용률, 또는 그 모두를 나타낸다. 화합물 중 일부는 화합물이 대상체에 투여될 때 D-아미노산에 연결된 특정 치료 모이어티의 활성 성분이 간 세포에 유리하게 축적될 수 있다는 발견에 부분적으로 기반한다.

[0007] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 플라비비리다에 감염 및 다른 관련 상태, 예컨대 항-플라비비리다에 항체 양성 및 플라비비리다에-양성 상태, HCV에 의해 야기되는 만성 간 염증, 간경변증, 섬유증, 급성 간염, 전격성 간염, 만성 지속성 간염 및 피로의 예방 및 치료에 유용하다. 이들 화합물 또는 제제는 또한 항-플라비비리다에 항체 또는 플라비비리다에-항원 양성이거나 또는 플라비비리다에 노출된 적이 있는 개체에서 임상적 질병의 진행을 예방 또는 지연하기 위해 예방적으로 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 C형 간염이다. 특정 실시양태에서, 화합물은 RNA-의존성 RNA 폴리머라제를 통해 복제되는 임의의 바이러스를 치료하는데 사용된다.

[0008] 또한, 유효량의 본원에 제공된 화합물을 단독으로 또는 다른 항-플라비비리다에 작용제와 조합하여 또는 교대로, 임의로 제약상 허용되는 담체 중에서 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 숙주에서 플라비비리다에 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0009] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 2001에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.

[0010] <화학식 2001>



[0011]

[0012] 상기 식에서, 염기는 핵염기이고; A는 S 또는 O이고; W는 S 또는 O이고; X는 D-아미노산 잔기 또는 그의 에스테르이고; Y는 수소, -OR¹, -SR¹ 또는 -NR¹R²이고; R^{b1}은 알킬, 시클로알킬, -H, 아지도, 시아노 또는 할로겐이고; R^{b2}는 -OH, -Cl, -F, -H, 아지도, 시아노, 아미노 또는 알콕실이거나, 또는 대안적으로 R^{b1} 및 R^{b2}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고; R^c는 -H 또는 -OH이거나, 또는 대안적으로 Y 및 R^c는 연결되어 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 Y 및 R^c는 함께 단일 2가 -O-를 나타내고; R^d는 -H, -F, 아지도 또는 알레닐이거나; 또는 대안적으로 R^{b2} 및 R^d는 연결되어 알킬렌

또는 치환된 알킬렌을 형성하고; R⁶는 -H 또는 알킬이고; 각각의 R¹은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 알킬 또는 히단토이닐알킬이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0013] 한 측면에서, 본원에 제공된 화합물은 제2 치료제, 예컨대 HCV 감염의 치료 또는 예방에 유용한 것과 조합하여 제공되거나 또는 투여된다. 예시적인 제2 치료제는 본원의 다른 부분에 상세하게 제공된다.

[0014] 또 다른 측면에서, 치료 또는 예방 유효량의 본원에 제공된 화합물 및 치료 또는 예방 유효량의 제2 치료제, 예컨대 HCV 감염의 치료 또는 예방에 유용한 것을 포함하는, HCV 감염과 같은 장애를 치료 또는 예방하는데 사용하기에 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트가 본원에 제공된다.

[0015] 특정 실시양태에서, 간 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 간 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0016] 치료할 수 있는 플라비비리다에는, 예를 들어 문헌 (Fields Virology, Fifth Ed., Editors: Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, Chapters 33-35, 2006)에서 일반적으로 논의된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 HCV이다. 대안적 실시양태에서, 플라비비리다에는 플라비바이러스 또는 페스티바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 포유동물 진드기-매개 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 바닷새 진드기-매개 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 모기-매개 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 아로아(Aroa) 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 뎅기(Dengue) 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 일본 뇌염 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 코코베라(Kokobera) 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 엔타야(Ntaya) 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 스폰드웨니(Spondweni) 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 황열 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 엔테베(Entebbe) 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 모독(Modoc) 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 리오 브라보(Rio Bravo) 바이러스이다.

[0017] 구체적인 플라비바이러스는 제한 없이 아브세타로브(Absettarov), 아에데스(Aedes), 알푸이(Alfuy), 알쿠르마(Alkhurma), 아포이(Apoi), 아로아, 바가자(Bagaza), 반지(Banzi), 부칼라사 바트(Bukalasa bat), 보우보위(Bouboui), 부수쿠아라(Bussuquara), 카시파코레(Cacipacore), 칼베르타도(Calbertado), 카레이 아일랜드(Carey Island), 세포 용제, 카우본 럿지(Cowbone Ridge), 쿨렉스(Culex), 다카르 바트(Dakar bat), 뎅기 1, 뎅기 2, 뎅기 3, 뎅기 4, 엣지 힐(Edge Hill), 엔테베 바트(Entebbe bat), 가제츠 굴리(Gadgets Gully), 한잘로바(Hanzalova), 하이프르(Hypr), 일헤우스(Ilheus), 이스라엘 터키 수막뇌염, 일본 뇌염, 주그라(Jugra), 주티아파(Jutiapa), 카담(Kadam), 카미티 리버(Kamiti River), 카르시(Karshi), 캐도우고우(Kedougou), 코코베라, 코우탕고(Koutango), 쿰린지(Kumlinge), 쿤진(Kunjin), 키아사누르(Kyasananur) 삼림병, 랑가트(Langat), 도약병, 미아반(Meaban), 모독, 몬타나 미오티스(Montana myotis) 백질뇌염, 머레이 밸리(Murray valley) 뇌염, 나키오고(Nakiwogo), 나란잘(Naranjal), 네기시(Negishi), 엔타야, 옴스크(Omsk) 출혈열, 프놈-펜 바트(Phnom-Penh bat), 포와싼(Powassan), 쿠앙 빙(Quang Binh), 리오 브라보, 로시오(Rocio), 로얄 팜(Royal Farm), 러시아 봄-여름 뇌염, 사보야(Saboya), 세인트 루이스(St. Louis) 뇌염, 살 비에자(Sal Vieja), 산 페를리타(San Perlita), 사우마레즈 리프(Saumarez Reef), 셉픽(Sepik), 소쿨룩(Sokuluk), 스폰드웨니, 스트랫포드(Stratford), 템부수(Tembusu), 진드기-매개 뇌염, 터키 양 뇌염, 툴레니(Tyuleniy), 우간다 에스(Uganda S), 우수투(Usutu), 웨셀스브론(Wesselsbron), 웨스트 나일(West Nile), 야운데(Yaounde), 황열, 요코세(Yokose) 및 지카(Zika)를 포함한다.

[0018] 치료할 수 있는 페스티바이러스는 문헌 (Fields Virology, Fifth Ed., Editors: Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, Chapters 33-35, 2006)에서 일반적으로 논의된다. 구체적인 페스티바이러스는 제한 없이 소 바이러스성 설사 바이러스 ("BVDV"), 전형적 돼지 열 바이러스 ("CSFV," 돼지 콜레라 바이러스로도 불림) 및 보더병 바이러스 ("BDV")를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 대상체에서 간 장애, 예컨대 HCV 감염을 치료하기에 유용한 화합물, 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법에 유용한 투여 형태가 추가로 제공된다.

[0020] 정의

[0021] 본원에 제공된 화합물에 대해 언급할 때, 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 전문 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원의 용어에 대해 다수의 정의가 있을 경우에, 달리 언급되지 않는 한 본 섹션에서의 것들이 우선한다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1급, 2급 또는 3급 탄화수소이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 즉 C₁ 내지 C₁₀ 알킬을 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 메틸, CF₃, CCl₃, CFCI₂, CF₂Cl, 에틸, CH₂CF₃, CF₂CF₃, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 용어는 할로겐화 알킬 기를 비롯한, 치환 및 비치환된 알킬 기 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 플루오린화 알킬 기이다. 알킬 기에 치환될 수 있는 모이어티의 비제한적인 예는, 비보호되거나, 또는 당업자에게 공지된 바와 같이, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 문헌 (Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991)에 교시된 바와 같이, 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 히드록실, 카르보닐, 술파닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "저급 알킬"은 달리 명시되지 않는 한 1 내지 6개의 탄소 원자, 즉 C₁ 내지 C₆ 알킬을 갖는 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 저급 알킬 기는 1급, 2급 또는 3급 탄화수소이다. 상기 용어는 치환 및 비치환된 모이어티 둘 다를 포함한다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "고급 알킬"은 달리 명시되지 않는 한 7 내지 30개의 탄소 원자, 즉 C₇ 내지 C₃₀ 알킬을 갖는 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 고급 알킬 기는 1급, 2급 또는 3급 탄화수소이다. 상기 용어는 치환 및 비치환된 모이어티 둘 다를 포함한다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한 포화 시클릭 탄화수소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 포화 및/또는 가교 및/또는 비-가교 및/또는 융합된 비시클릭 기일 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 탄소 원자, 즉 C₃ 내지 C₁₀ 시클로알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 15개 (C₃₋₁₅), 3 내지 10개 (C₃₋₁₀) 또는 3 내지 7개 (C₃₋₇)의 탄소 원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 데칼리닐 또는 아다만틸이다. 상기 용어는 할로겐화 시클로알킬 기를 비롯한, 치환 및 비치환된 시클로알킬 기 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 플루오린화 시클로알킬 기이다. 시클로알킬 기에 치환될 수 있는 모이어티의 비제한적인 예는, 비보호되거나 또는 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 히드록실, 카르보닐, 술파닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0026] 본원에 사용된 "시클로프로필렌"은 2가 시클로프로판 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 시클로프로필렌 기는


화학식 의 것이다.

[0027] 본원에 사용된 "옥시라닐렌"은 2가 옥시란 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 옥시라닐렌 기는 화학식


화학식 의 것이다.

[0028] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지형일 수 있는, 특히 1 내지 11개의 탄소 원자를 갖는 2가 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬렌 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 상기 용어는 치환 및 비치환된 모이어티 둘 다를 포함한다. 이 용어는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 이성질체 (예를

들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 등과 같은 기에 의해 예시된다. 상기 용어는 알레닐렌 ($>\text{C}=\text{C}<$) 또는 알레닐 ($>\text{C}=\text{C}\text{H}_2$) 기를 포함하는 알렌과 같은, 1개 초과의 이중 결합을 갖는 기를 포함한다. 상기 용어는 할로겐화 알킬렌 기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬렌 기는 플루오린화 알킬렌 기이다. 알킬렌 기에 치환될 수 있는 모이어티의 비제한적인 예는, 비보호되거나 또는 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 히드록실, 카르보닐, 술파닐, 아미노, 알킬아미노, 알킬아릴, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0029] 특정 실시양태에서, "알케닐"은 직쇄형 또는 분지형일 수 있는, 약 11개 이하, 2 내지 8개, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개 또는 1 내지 2개의 올레핀계 불포화 부위를 갖는 1가 올레핀계 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 상기 용어는 치환 및 비치환된 모이어티 둘 다를 포함한다. 예시적인 알케닐 기는 에테닐 (즉, 비닐 또는 $-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-프로페닐 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소프로페닐 ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) 등을 포함한다. 상기 용어는 할로겐화 알케닐 기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 플루오린화 알케닐 기이다. 알케닐 기에 치환될 수 있는 모이어티의 비제한적인 예는, 비보호되거나 또는 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 히드록실, 카르보닐, 술파닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 달리 명시되지 않는 한 불포화 시클릭 탄화수소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 시클로알케닐은 적어도 1개의 이중 결합을 포함하는 모노- 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 시클로알케닐 기는 가교, 비-가교, 및/또는 융합된 비시클릭 기일 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 탄소 원자, 즉 C_3 내지 C_{10} 시클로알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알케닐은 3 내지 7개 (C_{3-10}), 또는 4 내지 7개 (C_{3-7})의 탄소 원자를 갖는다. 상기 용어는 할로겐화 시클로알케닐 기를 비롯한, 치환 및 비치환된 시클로알케닐 기 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 시클로알케닐 기는 플루오린화 시클로알케닐 기이다. 시클로알케닐 기에 치환될 수 있는 모이어티의 비제한적인 예는, 비보호되거나 또는 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 히드록실, 카르보닐, 술파닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 특정 실시양태에서, "알케닐렌"은 직쇄형 또는 분지형일 수 있는, 약 11개 이하 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개 또는 1 내지 2개의 올레핀계 불포화 부위를 갖는 2가 올레핀계 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 이 용어는 에테닐렌 ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 프로페닐렌 이성질체 (예를 들어, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 및 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 및 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 등과 같은 기에 의해 예시된다). 상기 용어는 할로겐화 알케닐렌 기를 비롯한, 치환 및 비치환된 알케닐렌 기 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알케닐렌 기는 플루오린화 알케닐렌 기이다. 알케닐렌 기에 치환될 수 있는 모이어티의 비제한적인 예는, 비보호되거나 또는 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 히드록실, 카르보닐, 술파닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0032] 특정 실시양태에서, "알키닐"은 직쇄형 또는 분지형일 수 있는, 약 11개 이하 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개 또는 1 내지 2개의 알키닐 불포화 부위를 갖는 아세틸렌계 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 알키닐 기의 비제한적 예는 아세틸렌계, 에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로파르길 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 등을 포함한다. 상기 용어는 할로겐화 알키닐 기를 비롯한, 치환 및 비치환된 알키닐 기 둘 다를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 플루오린화 알키닐 기이다. 알키닐 기에 치환될 수 있는 모이어티의 비제한적인 예는, 비보호되거나 또는 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 히드록실, 카르보닐, 술파닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 달리 명시되지 않는 한 페닐, 비페닐 또는 나프틸을 지칭한다. 상기 용어는 치환 및 비치환된 모이어티 둘 다를 포함한다. 아릴 기는, 비보호되거나, 또는 당업자에게 공지된 바와 같이, 예를 들어 문헌 (Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991)에 교시된 바와 같이, 필요에 따라 보호된, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도), 알킬, 할로알킬, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 술폰산, 술페

이트, 포스톤산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 모이어티를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 임의의 기재된 모이어티로 치환될 수 있다.

[0034] "알콕시"는 R'가 알킬 또는 시클로알킬인 기 -OR'를 지칭한다. 알콕시 기는 예로서 메톡시, 에톡시, n-프로록시, 이소프로록시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다.

[0035] "알콕시카르보닐"은 알콕시가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -C(0)-알콕시를 지칭한다.

[0036] 용어 "헵테로시클릴알킬"은 알킬 및 헵테로시클릴이 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-헵테로시클릴을 지칭한다.

[0037] 용어 "알킬카르보닐티오알킬"은 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-S-C(0)-알킬을 지칭한다.

[0038] 용어 "알콕시카르보닐알킬"은 알킬 및 알콕시가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-C(0)-알콕시를 지칭한다.

[0039] 용어 "아릴알콕시카르보닐알킬"은 알킬, 알콕시 및 아릴이 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-C(0)-알콕시-아릴을 지칭한다.

[0040] 용어 "알킬카르보닐알콕시(아릴알킬)"은 알킬, 알콕시 및 아릴이 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알콕시(-알킬-아릴)-C(0)-알킬을 지칭한다.

[0041] 용어 "(알콕시카르보닐)(알콕시카르보닐아미노)알킬"은 알킬, 카르보닐, 알콕시 및 아미노가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬(-카르보닐-알콕시)(-아미노-카르보닐-알콕시)를 지칭한다.

[0042] 용어 "시클로알킬카르보닐알콕실"은 알콕실 및 시클로알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알콕실-C(0)-시클로알킬을 지칭한다.

[0043] 용어 "알콕시카르보닐아미노알킬카르보닐티오알킬"은 알킬 및 알콕시가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-S-C(0)-NH-알킬-C(0)-알콕시 또는 -알킬-S-C(0)-알킬-NH-C(0)-알콕시를 지칭한다.

[0044] 용어 "히드록실알킬카르보닐티오알킬"은 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-S-C(0)-알킬-OH를 지칭한다.

[0045] 용어 "아미노알킬카르보닐알콕시카르보닐티오알킬"은 알킬 및 알콕시가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-S-C(0)-알콕시-C(0)-NH-알킬 또는 -알킬-S-C(0)-알콕시-C(0)-알킬-NH₂를 지칭한다.

[0046] 용어 "알콕시카르보닐아미노알킬"은 알킬 및 알콕시가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-NH-C(0)-알콕시 또는 -NH-알킬-C(0)-알콕시를 지칭한다.

[0047] 용어 "히드록실알킬"은 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬-OH를 지칭한다.

[0048] 용어 "아미노알킬카르보닐알콕실"은 알킬 및 알콕시가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알콕시-C(0)-알킬-NH₂ 또는 -알콕시-C(0)-NH-알킬을 지칭한다.

[0049] "아미노"는 각각의 R이 독립적으로 알킬, 아릴 또는 시클로알킬인 라디칼 -NH₂ 또는 -NH-R을 지칭한다.

[0050] "아미노 알콜"은 L이 알킬렌인 라디칼 -NHLOH를 지칭한다.

[0051] "카르복실" 또는 "카르복시"는 라디칼 -C(0)OH를 지칭한다.

[0052] 용어 "알킬아미노" 또는 "아릴아미노"는 각각 1 또는 2개의 알킬 또는 아릴 치환기를 갖는 아미노 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬 치환기는 고급 알킬이다. 특정 실시양태에서, 알킬 치환기는 저급 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬, 고급 알킬 또는 저급 알킬은 비치환된다.

[0053] "할로겐" 또는 "할로"는 클로로, 브로모, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.

[0054] "모노알킬아미노"는 R'가 수소 및 알킬 또는 시클로알킬로부터 선택된 것인 기 알킬-NR'-를 지칭한다.

[0055] "티오알콕시"는 R'가 알킬 또는 시클로알킬인 기 -SR'를 지칭한다.

[0056] 용어 "헵테로시클릴" 또는 "헵테로시클릭"은 비-방향족 고리 원자 중 1개 이상이 O, S 또는 N으로부터 독립적으로 선택된 헵테로원자이고; 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 비-방향족 고리를 적어도 1개 함유하는 1가 모노시

클릭 비-방향족 고리계 및/또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릭 기는 3 내지 20, 3 내지 15, 3 내지 10, 3 내지 8, 4 내지 7 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로시클릴 기는 비-방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 결합된다. 특정 실시양태에서, 헤�테로시클릴은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 데트라시클릭 고리계이고, 이는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고, 여기서 질소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고, 일부 고리는 부분 또는 완전 포화되거나 또는 방향족일 수 있다. 헤�테로시클릴은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 부착되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 헤�테로시클릭 라디칼의 예는 아제피닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라노닐, 벤조페라노닐, 벤조테트라히드로푸라닐, 벤조테트라히드로티에닐, 벤조티오피라닐, 벤족사지닐, β -카르볼리닐, 크로마닐, 크로모닐, 신놀리닐, 쿠마리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 디히드로벤즈이소티아지닐, 디히드로벤즈이속사지닐, 디히드로푸릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로페라닐, 디히드로페라졸릴, 디히드로페라지닐, 디히드로페리디닐, 디히드로페리미디닐, 디히드로페롤릴, 디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 푸라노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소벤조테트라히드로푸라닐, 이소벤조테트라히드로티에닐, 이소크로마닐, 이소쿠마리닐, 이소인돌리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 옥사졸리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 4-페페리도닐, 퍼라졸리디닐, 퍼라졸리닐, 퍼롤리디닐, 퍼롤리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라하يد로이소퀴놀리닐, 테트라하يد로페라닐, 테트라하يد로티에닐, 티아모르폴리닐, 티아졸리디닐, 테트라하يد로퀴놀리닐 및 1,3,5-트리티아닐을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 실시양태에서, 헤�테로시클릭은 또한 본원에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0057]

용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 방향족 고리가 고리 내에 0, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 것인 방향족 고리를 적어도 1개 함유하는 1가 모노시클릭 방향족 기 및/또는 멀티시클릭 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 방향족 고리를 통해 분자의 나머지에 결합된다. 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 0 원자, 1 또는 2개의 S 원자 및/또는 1 내지 4개의 N 원자를 함유할 수 있고, 단 각각의 고리에서의 헤테로원자의 전체 개수는 4개 이하이고 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개, 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노시클릭 헤테로아릴 기의 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 퍼롤릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 비시클릭 헤�테로아릴 기의 예는 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조페라노닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤족사졸릴, 푸로페리딜, 이미다조페리디닐, 이미다조티아졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사졸로페리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 퍼리도페리딜, 퍼롤로페리딜, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 티아디아졸로페리미딜 및 티에노페리딜을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 트리시클릭 헤�테로아릴 기의 예는 아크리디닐, 벤즈인돌릴, 카르바졸릴, 디벤조푸라닐, 폐리미디닐, 폐난트롤리닐, 폐난트리디닐, 폐나르사지닐, 폐나지닐, 폐노티아지닐, 폐녹사지닐 및 크산테닐을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 실시양태에서, 헤�테로아릴은 또한 본원에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0058]

용어 "알킬아릴"은 알킬 치환기를 갖는 아릴 기를 지칭한다. 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 아릴 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다.

[0059]

용어 "알킬헤테로시클릴"은 알킬 치환기를 갖는 헤�테로시클릴 기를 지칭한다. 용어 헤�테로시클릴알킬은 헤�테로시클릴 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다.

[0060]

용어 "알킬헤테로아릴"은 알킬 치환기를 갖는 헤�테로아릴 기를 지칭한다. 용어 헤�테로아릴알킬은 헤�테로아릴 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다.

[0061]

본원에 사용된 용어 "보호기"는 달리 정의되지 않는 한, 추가의 반응을 방지하기 위해 또는 다른 목적으로 산소, 질소 또는 인 원자에 부가되는 기를 지칭한다. 광범위하게 다양한 산소 및 질소 보호기가 유기 합성의 당업자에게 공지되어 있다.

[0062]

"제약상 허용되는 염"은, 그의 생물학적 특성을 유지하며, 독성이거나 또는 제약 용도에 대하여 달리 바람직하지 못한 것이 아닌, 본원에 제공된 화합물의 임의의 염을 지칭한다. 이러한 염은 당업계에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대-이온으로부터 유도될 수 있다. 이러한 염은 (1) 유기 또는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 술팜산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 프로피온산,

헥산산, 시클로펜틸프로피온산, 글리콜산, 글루타르산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 소르브산, 아스코르브산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메탄술Lon산, 에탄술Lon산, 1,2-에탄-디술Lon산, 2-히드록시에탄술Lon산, 벤지Lon산, 4-클로로벤젠Lon산, 2-나프탈렌Lon산, 4-톨루엔Lon산, 카포르산, 카포르Lon산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵トン산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 시클로헥실술팜산, 퀸산, 뮤콘산등의 산을 사용하여 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 (a) 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 리튬, 아연 및 바륨, 암모니아에 의해 대체되거나, 또는 (b) 유기 염기, 예컨대 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 암모니아, 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 리신, 아르기닌, 오르נית틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, N-메틸글루카민 피페라진, 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 히드록시드 등과 배위결합하는 경우에 형성된 염을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0063] 제약상 허용되는 염은, 단지 예로서 및 제한 없이, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등, 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우, 비-독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로할라이드, 예를 들어 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 술파메이트, 니트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 프로피오네이트, 헥사노에이트, 시클로펜틸프로피오네이트, 글리콜레이트, 글루타레이트, 피루베이트, 락테이트, 말로네이트, 숙시네이트, 소르베이트, 아스코르베이트, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 3-(4-히드록시벤조일)벤조에이트, 피크레이트, 신나메이트, 만델레이트, 프탈레이트, 라우레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 에탄술포네이트, 1,2-에탄-디술포네이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 4-클로로벤젠술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 4-톨루엔술포네이트, 카포레이트, 카포르술포네이트, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실레이트, 글루코헵토네이트, 3-페닐프로피오네이트, 트리메틸아세테이트, tert-부틸아세테이트, 라우릴술레이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 히드록시나프토에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 시클로헥실술파메이트, 퀴네이트, 뮤코네이트 등을 추가로 포함한다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "핵염기"는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드의 염기 부분을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 핵염기는 본원에 정의된 바와 같은 퓨린 또는 피리미딘 염기이다.

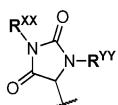
[0065] 용어 "퓨린" 또는 "피리미딘" 염기는 아데닌, N⁶-알킬퓨린, N⁶-아실퓨린 (여기서 아실은 C(O)(알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 아릴알킬)임), N⁶-벤질퓨린, N⁶-할로퓨린, N⁶-비닐퓨린, N⁶-아세틸렌계 퓨린, N⁶-아실 퓨린, N⁶-히드록시알킬 퓨린, N⁶-알킬아미노퓨린, N⁶-티오알킬 퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, 티민, 시토신, 5-플루오로시토신, 5-메틸시토신, 6-아자시토신, 2- 및/또는 4-메르캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실, 예컨대 5-플루오로우라실, C⁵-알킬피리미딘, C⁵-벤질피리미딘, C⁵-할로피리미딘, C⁵-비닐피리미딘, C⁵-아세틸렌계 피리미딘, C⁵-아실 피리미딘, C⁵-히드록시알킬 퓨린, C⁵-아미도피리미딘, C⁵-시아노피리미딘, C⁵-아이오도피리미딘, C⁶-아이오도-피리미딘, C⁵-Br-비닐 피리미딘, C⁶-Br-비닐 피리미딘, C⁵-니트로피리미딘, C⁵-아미노-피리미딘, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, 5-아자시티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐 및 피라졸로피리미디닐을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 퓨린 염기는 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 필요하거나 또는 원하는 경우, 염기 상의 관능성 산소 및 질소 기를 보호할 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴 및 t-부틸디페닐실릴, 트리틸, 알킬 기 및 아실 기, 예컨대 아세틸 및 프로피오닐, 메탄술포닐 및 p-톨루엔술포닐을 포함한다.

[0066] 용어 "아실" 또는 "O-연결된 에스테르"는 화학식 C(O)R'의 기를 지칭하며, 여기서 R'는 알킬 또는 시클로알킬 (예컨대, 저급 알킬), 아미노산의 카르복실레이트 잔기, 아릴, 예컨대 폐닐, 알크아릴, 아릴알킬, 예컨대 벤질, 알콕시알킬, 예컨대 메톡시메틸, 아릴옥시알킬, 예컨대 폐녹시메틸; 또는 치환된 알킬 (저급 알킬 포함), 아릴, 예컨대 클로로, 브로모, 플루오로, 아이오도, C₁ 내지 C₄ 알킬 또는 C₁ 내지 C₄ 알콕시로 임의로 치환된 폐닐,

술포네이트 에스테르, 예컨대 알킬 또는 아릴알킬 술포닐, 예컨대 메탄술포닐, 모노, 디 또는 트리포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시-트리틸, 치환된 벤질, 알크아릴, 아릴알킬, 예컨대 벤질, 알콕시알킬, 예컨대 메톡시메틸, 아릴옥시알킬, 예컨대 폐녹시메틸이다. 에스테르 내의 아릴 기는 촉적으로는 폐닐 기를 포함한다. 특히, 아실 기는 아세틸, 트리플루오로아세틸, 메틸아세틸, 시클로프로필아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 헥사노일, 헵타노일, 옥타노일, 네오-헵타노일, 폐닐아세틸, 2-아세톡시-2-페닐아세틸, 디페닐아세틸, α -메톡시- α -트리플루오로메틸-페닐아세틸, 브로모아세틸, 2-니트로-벤젠아세틸, 4-클로로-벤젠아세틸, 2-클로로-2,2-디페닐아세틸, 2-클로로-2-페닐아세틸, 트리메틸아세틸, 클로로디플루오로아세틸, 폐플루오로아세틸, 플루오로아세틸, 브로모디플루오로아세틸, 메톡시아세틸, 2-티오펜아세틸, 클로로술포닐아세틸, 3-메톡시페닐아세틸, 폐녹시아세틸, tert-부틸아세틸, 트리클로로아세틸, 모노클로로-아세틸, 디클로로아세틸, 7H-도데카플루오로-헵타노일, 폐플루오로-헵타노일, 7H-도데카-플루오로헵타노일, 7H-도데카-플루오로헵타노일, 노나플루오로-3,6-디옥사-헵타노일, 노나플루오로-3,6-디옥사헵타노일, 폐플루오로헵타노일, 메톡시벤조일, 메틸 3-아미노-5-페닐티오펜-2-카르복실, 3,6-디클로로-2-메톡시-벤조일, 4-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-벤조일, 2-브로모-프로피오닐, 오메가-아미노카프릴, 데카노일, n-펜타데카노일, 스테아릴, 3-시클로펜틸-프로피오닐, 1-벤젠-카르복실, 0-아세틸만델릴, 폐발로일 아세틸, 1-아다만탄-카르복실, 시클로헥산-카르복실, 2,6-파리딘카르복실, 시클로프로판-카르복실, 시클로부탄-카르복실, 폐플루오로시클로헥실 카르복실, 4-메틸벤조일, 클로로메틸 이속사졸릴 카르보닐, 폐플루오로시클로헥실 카르복실, 크로토닐, 1-메틸-1H-인다졸-3-카르보닐, 2-프로페닐, 이소발레릴, 1-피롤리딘카르보닐, 4-페닐벤조일을 포함한다.

[0067] 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 α , β γ 또는 δ 아미노산을 지칭하고, 단백질에서 발견되는 아미노산, 즉 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 폐닐알라닌, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르테이트, 글루타메이트, 리신, 아르기닌 및 히스티дин을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 실시양태에서, 아미노산은 L-배위로 있다. 대안적으로, 아미노산은 알라닐, 발리닐, 류시닐, 이소류시닐, 프롤리닐, 폐닐알라니닐, 트립토판닐, 메티오니닐, 글리시닐, 세리닐, 트레오니닐, 시스테이닐, 티로시닐, 아스파라기닐, 글루타미닐, 아스파르토일, 글루타로일, 리시닐, 아르기니닐, 히스티디닐, β -알라닐, β -발리닐, β -류시닐, β -이소류시닐, β -프롤리닐, β -폐닐알라니닐, β -트립토판닐, β -메티오니닐, β -글리시닐, β -세리닐, β -트레오니닐, β -시스테이닐, β -티로시닐, β -아스파라기닐, β -글루타미닐, β -아스파르토일, β -글루타로일, β -리시닐, β -아르기니닐 또는 β -히스티디닐의 유도체일 수 있다.

[0068] 용어 "아미노산 유도체"는 본원에 기재되고 예시된 바와 같은 자연 또는 비-자연 발생 아미노산으로부터 유도 가능한 기를 지칭한다. 아미노산 유도체는 당업자에게 명백하고, 자연 및 비-자연 발생 아미노산의 에스테르, 아미노 알콜, 아미노 알데하يد, 아미노 락톤 및 N-메틸 유도체를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 한 실시양태에서, 아미노산 유도체는 본원에 기재된 화합물의 치환기로서 제공되며, 여기서 치환기는 $-NH-G(S_c)-C(O)-Q$ 또는 $-OC(O)G(S_c)-Q$ 이고, 여기서 Q는 $-SR$, $-NRR'$ 또는 알콕실이고, R은 수소 또는 알킬이고, S_c 는 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산의 측쇄이고, G는 C_1-C_2 알킬이다. 특정 실시양태에서, G는 C_1 알킬이고, S_c 는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0069] 본원에 사용된 용어 "히단토이닐"은 기 $-alkyl-hydantoin$ 을 지칭하며, 여기서 알킬 및 히단토이닐은 본원에 기재된 바와 같다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "히단토이닐알킬"은 기 $-alkyl-hydantoin-alkyl$ 을 지칭하며, 여기서 알킬 및 히단토이닐은 본원에 기재된 바와 같다.

[0071] 뉴클레오시드 조성물에 대한 용어 "실질적으로 함유하지 않는" 또는 "실질적으로 부재하는"은 그 뉴클레오시드의 지정된 거울상이성질체를 적어도 85 또는 90 중량%, 특정 실시양태에서는 95 중량%, 98 중량%, 99 중량% 또는 100 중량% 포함하는 뉴클레오시드 조성물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 및 화합물에서, 화합물은 실질적으로 거울상이성질체를 함유하지 않는다.

[0072] 유사하게, 뉴클레오시드 조성물에 대한 용어 "단리된"은 뉴클레오시드를 적어도 85, 90 중량%, 95 중량%, 98 중

량%, 99 중량% 내지 100 중량% 포함하고, 나머지는 다른 화학 종 또는 거울상이성질체를 포함하는 뉴클레오시드 조성물을 지칭한다.

[0073] "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는, 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염을 지칭한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.

[0074] "동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 존재하는 각각의 동위원소의 양을 지칭하고, "자연 동위원소 조성"은 주어진 원자에 대한 자연 발생 동위원소 조성 또는 존재비를 지칭한다. 그의 자연 동위원소 조성을 함유하는 원자는 또한 본원에서 "비-농축" 원자로 지칭될 수 있다. 달리 지정되지 않는 한, 본원에 언급된 화합물의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 지정되는 경우, 그 위치는 그의 자연 동위원소 조성에서 수소를 갖는 것으로 이해된다.

[0075] "동위원소 농축"은 주어진 원자의 자연 동위원소 존재비를 대신하는, 분자 내 주어진 원자에서의 특정 동위원소 양의 혼입 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 위치에서의 1%의 중수소 농축은 주어진 샘플 내 분자의 1%가 특정 위치에서 중수소를 함유하는 것을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포가 약 0.0156%이기 때문에, 비-농축 출발 물질을 사용하여 합성된 화합물 내 임의의 위치에서의 중수소 농축은 약 0.0156%이다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 농축은 질량 분광측정법 및 핵 자기 공명 분광분석법을 포함하여, 당업자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0076] "동위원소 농축된"은 해당 원자의 자연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소 농축된"은 또한 해당 원자의 자연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 1개의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수 있다.

[0077] 본원에 사용된 "알킬", "시클로알킬", "알케닐", "시클로알케닐", "알키닐", "아릴", "알콕시", "알콕시카르보닐", "아미노", "카르복실", "알킬아미노", "아릴아미노", "티오알콕시", "헤테로시클릴", "헤테로아릴", "알킬헤테로시클릴", "알킬헤테로아릴", "아실", "아르알킬", "알크아릴", "퓨린", "피리미딘", "카르복실" 및 "아미노산"기는 수소 원자가 존재하는 하나 이상의 위치에서 중수소를 임의로 포함하고, 여기서 원자 또는 원자들의 중수소 조성은 자연 동위원소 조성과 다르다.

[0078] 또한, 본원에 사용된 "알킬", "시클로알킬", "알케닐", "시클로알케닐", "알키닐", "아릴", "알콕시", "알콕시카르보닐", "카르복실", "알킬아미노", "아릴아미노", "티오알콕시", "헤테로시클릴", "헤테로아릴", "알킬헤테로시클릴", "알킬헤테로아릴", "아실", "아르알킬", "알크아릴", "퓨린", "피리미딘", "카르복실" 및 "아미노산"기는 자연 동위원소 조성과 다른 양의 탄소-13을 임의로 포함한다.

[0079] 본원에 사용된 EC₅₀은 특정 시험 화합물에 의해 유도, 유발 또는 강화되는 특정 반응의 최대 발현의 50%인 용량-의존성 반응을 도출하는 특정 시험 화합물의 투여량, 농도 또는 양을 지칭한다.

[0080] 본원에 사용된 IC₅₀은 반응을 측정하는 검정에서 최대 반응의 50% 억제를 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "숙주"는 세포주 및 동물, 및 특정 실시양태에서는 인간을 포함하는, 바이러스가 복제될 수 있는 임의의 단세포 또는 다세포 유기체를 지칭한다. 대안적으로, 숙주는 복제 또는 기능이 본 발명의 화합물에 의해 변경될 수 있는 플라비비리다에 바이러스 계놈의 일부를 보유할 수 있다. 용어 숙주는 특히 감염된 세포, 플라비비리다에 계놈의 전부 또는 일부로 형질감염시킨 세포, 및 동물, 특히 영장류 (침팬지 포함) 및 인간을 포함한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용에서, 숙주는 인간 환자이다. 그러나, 특정 적용증에서는, 수의학적 적용이 본 발명에 의해 명백히 예측된다 (예컨대 침팬지).

[0082] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 교환 가능하게 사용된다. 용어 "대상체" 및 "대상체들"은 동물, 예컨대 비-영장류 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류 (예를 들어, 원숭이, 예컨대 시노몰구스 원숭이, 침팬지 및 인간)를 비롯한 포유동물, 및 예를 들어 인간을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 C형 간염 감염에 대한 현행 치료에 불응성이거나 또는 비-반응성이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 가축 (예를 들어, 말, 소, 돼지 등) 또는 애완동물 (예를 들어, 개 또는 고양이)이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "치료제" 및 "치료제들"은 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "치료제"는 본원에 제공된 화합물을 포함한다.

특정 실시양태에서, 치료제는 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 또는 사용되었거나, 또는 현재 사용되고 있는 작용제이다.

[0084] "치료 유효량"은, 질환을 치료하기 위해 대상체에 투여되는 경우, 질환에 대한 이러한 치료를 이루기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"은 특히 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료할 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 수 있다.

[0085] 특정 실시양태에서, 임의의 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 그의 "치료"는 대상체에 존재하는 질환 또는 장애를 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 의해 식별되지 않을 수 있는 하나 이상의 물리적 파라미터를 개선하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화) 또는 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 포함한다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같이 사용된 용어 "예방제" 및 "예방제들"은 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방에 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "예방제"는 본원에 제공된 화합물을 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서는, 용어 "예방제"는 본원에 제공된 화합물을 지칭하지 않는다. 예를 들어, 예방제는 장애의 발병, 발달, 진행 및/또는 중증화를 예방 또는 방해하는데 유용한 것으로 공지되어 있거나, 또는 사용되었거나, 또는 현재 사용되고 있는 작용제이다.

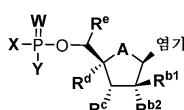
[0087] 본원에 사용된 어구 "예방 유효량"은 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 발달, 재발 또는 발병의 예방 또는 감소를 유발하거나, 또는 또 다른 요법 (예를 들어, 또 다른 예방제)의 예방 효과(들)를 증진시키거나 또는 개선시키는데 충분한 요법 (예를 들어, 예방제)의 양을 지칭한다.

화합물

[0089] 간 질환 및 상태, 예를 들어 플라비비리다에 감염, 예컨대 HCV 감염의 치료에 유용한 D-아미노산 화합물이 본원에 제공된다. D-아미노산 화합물은 본원에 기재된 바와 같이 형성될 수 있고, 예를 들어 플라비비리다에 감염, 예컨대 HCV 감염의 치료에 사용될 수 있다.

[0090] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 2001에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.

<화학식 2001>

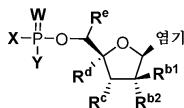


[0093] 상기 식에서, 염기는 핵염기이고; A는 S 또는 O이고; X는 D-아미노산 찬기 또는 그의 에스테르이고; Y는 수소, -OR¹, -SR¹ 또는 -NR¹R²이고; R^{b1}은 알킬, 시클로알킬, -H, 아지도, 시아노 또는 할로겐이고; R^{b2}는 -OH, -Cl, -F, -H, 아지도, 시아노, 아미노 또는 알콕실이거나, 또는 대안적으로 R^{b1} 및 R^{b2}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고; R^c는 -H 또는 -OH이거나, 또는 대안적으로 Y 및 R^c는 연결되어 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 Y 및 R^c는 함께 단일 2가 -O-를 나타내고; R^d는 -H, -F, 아지도 또는 알레닐이거나; 또는 대안적으로 R^{b2} 및 R^d는 연결되어 알킬렌 또는 치환된 알킬렌을 형성하고; R^e는 -H 또는 알킬이고; 각각의 R¹은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 알킬 또는 히단토이닐알킬이고; 각각의 R²는 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 화학식 2001의 특정 실시양태에서, R^{b1} 및 R^{b2}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 3-원 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{b1} 및 R^{b2}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 시클로프로필렌 또는 옥시라닐렌을 형성한다.

[0094] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.

[0095]

<화학식 I>



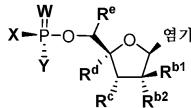
[0096]

[0097]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 Ia 또는 Ib에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.

[0098]

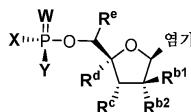
<화학식 Ia>



[0099]

[0100]

<화학식 Ib>



[0101]

[0102]

특정 실시양태에서, R_p 화합물이 제공된다. 특정 실시양태에서, S_p 화합물이 제공된다.

[0103]

화학식 I, Ia 또는 Ib에서, 염기는 당업자에게 공지된 임의의 핵염기이다. 염기는 자연 발생 핵염기일 수 있거나 또는 당업자에게 공지된 비-자연 핵염기일 수 있다. 특정 실시양태에서, 염기는 퓨린 또는 피리미딘 핵염기이다. 특정 실시양태에서, 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체이다. 예시적인 핵염기는 본원에 기재되어 있다.

[0104]

화학식 I, Ia 또는 Ib에서, W는 S 또는 O이다. 특정 실시양태에서, W는 S이다. 특정 실시양태에서, W는 O이다.

[0105]

화학식 I, Ia 또는 Ib에서, X는 D-아미노산 잔기 또는 그의 에스테르이다. X는 당업자에게 공지된 임의의 D-아미노산 잔기일 수 있다. X는 자연 발생 아미노산 잔기의 D-거울상이성질체일 수 있거나, 또는 X는 비-자연 아미노산 잔기의 D-거울상이성질체일 수 있다. 특정 실시양태에서, X는 D-알라닌, D-페닐알라닌, D-발린 또는 D-터류신이다. 바람직한 실시양태에서, X는 D-알라닌이다. 에스테르는 당업자에게 공지된 임의의 에스테르일 수 있다. 특정 실시양태에서, 에스테르는 알킬 에스테르이다. 특정 실시양태에서, 에스테르는 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, n-프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, n-부틸 에스테르 및 시클로펜틸 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0106]

화학식 I, Ia 또는 Ib에서, Y는 수소, -OR¹, -SR¹ 또는 -NR¹R²이다. 각각의 R¹은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 알킬 또는 히단토인알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R¹은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬카르보닐티오알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아릴알콜시카르보닐알킬, 알킬카르보닐알콕시(아릴알킬), (알콕시카르보닐)(알콕시카르보닐아미노)알킬, 시클로알킬카르보닐알콕실, 시클로알킬카르보닐알콕실, 알콕시카르보닐아미노알킬카르보닐티오알킬, 히드록실알킬카르보닐티오알킬, 아미노알킬카르보닐알콕시카르보닐티오알킬 또는 히단토이닐알킬이다. 각각의 R²는 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서, R²는 H이다.

[0107]

화학식 I, Ia 또는 Ib에서, R^c는 -H 또는 -OH이다. 대안적으로, 특정 실시양태에서, Y 및 R^c는 연결되어 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 Y 및 R^c는 함께 단일 2가 -O-를 나타낸다. 이들 실시양태에서, 화합물은 뉴클레오시드 당의 3' 및 5' 탄소를 연결하는 시클릭 포스페이트 기를 포함한다.

[0108]

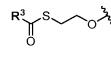
화학식 I, Ia 또는 Ib에서, R^{b1}은 -CH₃, -H, 아지도, 시아노 또는 할로겐이다. 특정 실시양태에서, R^{b1}은 -CH₃O-

다. 또한, 화학식 I, Ia 또는 Ib에서, R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$, $-F$, $-H$, 아지도, 시아노, 아미노 또는 알콕실이다. 특정 실시양태에서, R^{b2} 는 $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{b2} 는 $-Cl$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{b2} 는 $-F$ 이다. 화학식 I, Ia 또는 Ib의 특정 실시양태에서, R^{b1} 및 R^{b2} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 3-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{b1} 및 R^{b2} 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 연결되어 시클로프로필렌 또는 옥시라닐렌을 형성한다.

[0109] 화학식 I, Ia 또는 Ib에서, R^d 는 $-H$, $-F$, 아지도 또는 알레닐이다. 특정 실시양태에서, R^d 는 $-H$ 이다. 대안적으로, 특정 실시양태에서, R^{b2} 및 R^d 는 연결되어 알킬렌 또는 치환된 알킬렌을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{b2} 및 R^d 는 $-CH_2-O-$ 를 형성한다. 특정 실시양태에서, $-CH_2-$ 는 당의 4' 탄소에 연결되고, $-O-$ 는 당의 2' 탄소에 연결된다.

[0110] 화학식 I, Ia 또는 Ib에서, R^e 는 $-H$ 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이다.

[0111] 화학식 I, Ia 또는 Ib에 따른 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^d 는 $-H$ 이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^d 는 $-H$ 이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^d 는 $-H$ 이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬,

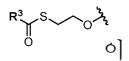
아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 이고, 여기서 R^3 은 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다.

[0112] 화학식 I, Ia 또는 Ib에 따른 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^{b2} 및 R^d 는 $-CH_2-O-$ 를 형성하고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^{b2} 및 R^d 는 $-CH_2-O-$ 를 형성하고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^{b2} 및 R^d 는 $-CH_2-O-$ 를 형성하고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다.

[0113] 화학식 I, Ia 또는 Ib에 따른 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^{b2} 및 R^d 는 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^{b2} 및 R^d 는 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^{b2} 및 R^d 는 $-CH_2CH_2-$ 를 형성하고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이고; R^2 는 H 이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다.

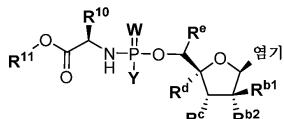
닐알콕실이다.

[0114] 화학식 I, Ia 또는 Ib에 따른 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^d 는 $-H$ 이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^2 는 H ; 및 Y 이고 R^c 는 함께 단일 2가 $-O-$ 를 나타낸다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^d 는 $-H$ 이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^2 는 H 이고; Y 및 R^c 는 함께 단일 2가 $-O-$ 를 나타내고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e 는 $-H$ 이고; R^d 는 $-H$ 이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^2 는 H ; Y 이고 R^c 는 함께 단일 2가 $-O-$ 를 나타내고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 여기서 R^3 은 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 헤드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다.



[0115] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 II에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.

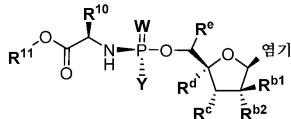
[0116] <화학식 II>



[0117]

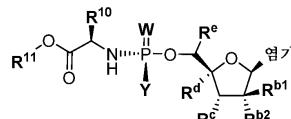
[0118] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 IIa 또는 IIb에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.

[0119] <화학식 IIa>



[0120]

[0121] <화학식 IIb>



[0122]

[0123] 특정 실시양태에서, R_p 화합물이 제공된다. 특정 실시양태에서, S_p 화합물이 제공된다.

[0124] 화학식 II, IIa 및 IIb에서, 기호 R^{b1} , R^{b2} , R^c , R^d , R^e , W , Y 및 염기는 상기 제공된 의미를 갖는다.

[0125] 화학식 II, IIa 및 IIb에서, 각각의 R^{10} 은 독립적으로 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 또는 자연 발생 아미노산의 수소 이외의 측쇄이다. 특정 실시양태에서, R^{10} 은 메틸, 이소프로필, t-부틸 또는 벤질이다.

[0126] 화학식 II, IIa 및 IIb에서, 각각의 R^{11} 은 독립적으로 알킬, 시클로알킬 또는 $-H$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{11} 은 에틸, 프로필, 이소프로필, n-프로필, 부틸, n-부틸, t-부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0127] 화학식 II, IIa 및 IIb의 특정 실시양태에서, R^c 는 $-H$ 또는 $-OH$ 이다. 대안적으로, 특정 실시양태에서, Y 및 R^c 는 연결되어 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 Y 및 R^c 는 함께 단일 2가 $-O-$ 를 나타낸다. 이들 실시

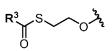
양태에서, 화합물은 뉴클레오시드 당의 3' 및 5' 탄소를 연결하는 시클릭 포스페이트 기를 포함한다.

[0128] 화학식 II, IIa 및 IIb의 특정 실시양태에서, R^{b1}은 -CH₃이다. 또한, 특정 실시양태에서, R^{b2}는 -OH, -Cl 또는 -F이다. 특정 실시양태에서, R^{b3}는 -OH이다. 특정 실시양태에서, R^{b4}는 -Cl이다. 특정 실시양태에서, R^{b5}는 -F이다.

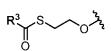
[0129] 화학식 II, IIa 및 IIb의 특정 실시양태에서, R^d는 -H이다. 대안적으로, 특정 실시양태에서, R^{b2} 및 R^d는 연결되어 알킬렌 또는 치환된 알킬렌을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{b2} 및 R^d는 -CH₂-O-를 형성한다. 특정 실시양태에서, -CH₂-는 당의 4' 탄소에 연결되고, -O-는 당의 2' 탄소에 연결된다.

[0130] 화학식 II, IIa 및 IIb의 특정 실시양태에서, R^e는 -H 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^e는 -H이다.

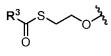
[0131] 화학식 II, IIa 또는 IIb에 따른 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^d는 -H이고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^{b2}는 -OH, -Cl 또는 -F이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이다. 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^d는 -H이고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^{b2}는 -OH, -Cl 또는 -F이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^d는 -H이고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^{b2}는 -OH, -Cl 또는 -F이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬,

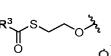
아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는 이고, 여기서 R³은 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬, 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, R¹⁰은 메틸, 이소프로필, t-부틸 또는 벤질이고; R¹¹은 에틸, 프로필, 이소프로필, n-프로필, 부틸, n-부틸, t-부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0132] 화학식 II, IIa 또는 IIb에 따른 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^{b2} 및 R^d는 -CH₂-O-를 형성하고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이다. 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^{b2} 및 R^d는 -CH₂-O-를 형성하고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^{b2} 및 R^d는 -CH₂-O-를 형성하고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬

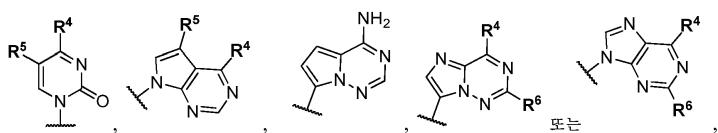
또는 이고, 여기서 R³은 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, R¹⁰은 메틸, 이소프로필, t-부틸 또는 벤질이고; R¹¹은 에틸, 프로필, 이소프로필, n-프로필, 부틸, n-부틸, t-부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0133] 화학식 II, IIa 또는 IIb에 따른 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^{b2} 및 R^d는 -CH₂CH₂-를 형성하고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이다. 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^{b2} 및 R^d는 -CH₂CH₂-를 형성하고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e는 -H이고; R^{b2} 및 R^d는 -CH₂CH₂-를 형성하고; R^{b1}은 -CH₃이고; R^c는 -H 또는 -OH이고; R²는 H이고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬

또는  이고, 여기서 R^3 은 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, R^{10} 은 메틸, 이소프로필, t-부틸 또는 벤질이고; R^{11} 은 에틸, 프로필, 이소프로필, n-프로필, 부틸, n-부틸, t-부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0134] 화학식 II, IIa 또는 IIb에 따른 특정 실시양태에서, R^e 는 -H이고; R^d 는 -H이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^2 는 H; 및 Y이고 R^c 는 함께 단일 2가 -O-를 나타낸다. 특정 실시양태에서, R^e 는 -H이고; R^d 는 -H이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^2 는 H이고; Y 및 R^c 는 함께 단일 2가 -O-를 나타내고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e 는 -H이고; R^d 는 -H이고; R^{b1} 은 $-CH_3$ 이고; R^{b2} 는 $-OH$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이고; R^2 는 H; Y이고 R^c 는 함께 단일 2가 -O-를 나타내고; 염기는 구아노신, 우라실, 시토신, 아데닌 또는 그의 유도체로부터 선택되고; X는 D-알라닌 또는 그의 에스테르이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, Y는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬 또는  이고, 여기서 R^3 은 알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 히드록실알킬 또는 아미노알킬카르보닐알콕실이다. 이 단락에 따른 특정 실시양태에서, R^{10} 은 메틸, 이소프로필, t-부틸 또는 벤질이고; R^{11} 은 에틸, 프로필, 이소프로필, n-프로필, 부틸, n-부틸, t-부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0135] 특정 실시양태에서, 각각의 염기가 독립적으로

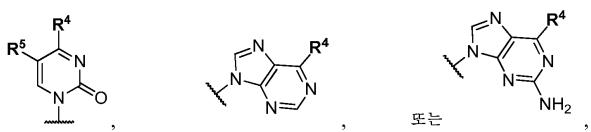


[0136]

[0137] 또는 그의 호변이성질체이고; 각각의 R^4 가 독립적으로 수소, 히드록실, 히드록실아민, 알킬아미노, 할로겐, 술파닐, 아미노 또는 알콕시이고; 각각의 R^5 가 독립적으로 수소, 할로겐 또는 메틸이고; 각각의 R^6 이 독립적으로 수소, 아미노 또는 할로인 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa 또는 IIb 중 임의의 것의 화합물이 제공된다.

[0138]

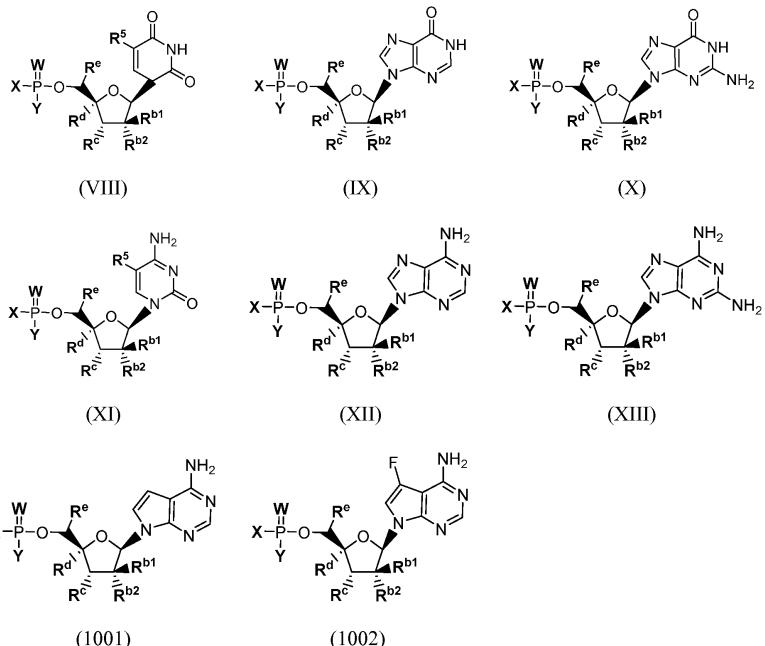
특정 실시양태에서, 각각의 염기가 독립적으로



[0139]

[0140] 또는 그의 호변이성질체이고; 각각의 R^4 가 독립적으로 수소, 히드록실, 히드록실아민, 할로겐, 술파닐, 아미노 또는 알콕시이고; 각각의 R^5 가 독립적으로 수소, 할로겐 또는 메틸인 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa 또는 IIb 중 임의의 것의 화합물이 제공된다. 한 실시양태에서, 각각의 R^4 는 알킬아미노이다. 한 실시양태에서, 각각의 R^4 는 7 내지 30개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노이다. 한 실시양태에서, 각각의 R^4 는 15 내지 30개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노이다. 한 실시양태에서, 각각의 R^4 는 20 내지 30개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노이다. 한 실시양태에서, 각각의 R^4 는 7 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노이다. 한 실시양태에서, 각각의 R^4 는 7 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노이다. 한 실시양태에서, 각각의 R^4 는 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노이다.

[0141] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체이성질체 형태 또는 다형체 형태가 제공된다.



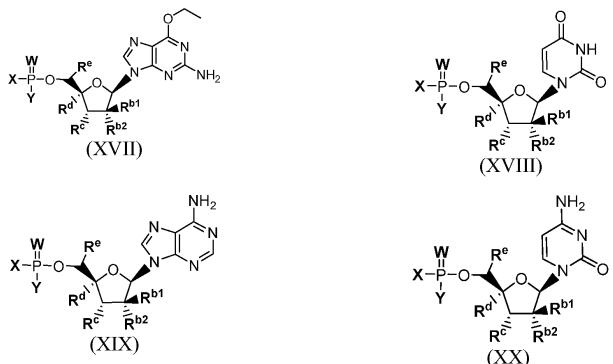
[0142]

[0143]

상기 식에서, R^{b1} , R^{b2} , R^c , R^d , R^e , W , X 및 Y 는 화학식 I의 문맥에서 정의된 바와 같고; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 메틸이다.

[0144]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



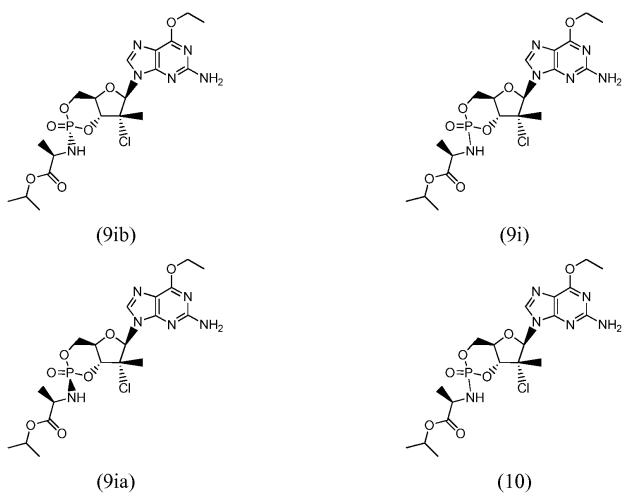
[0145]

[0146]

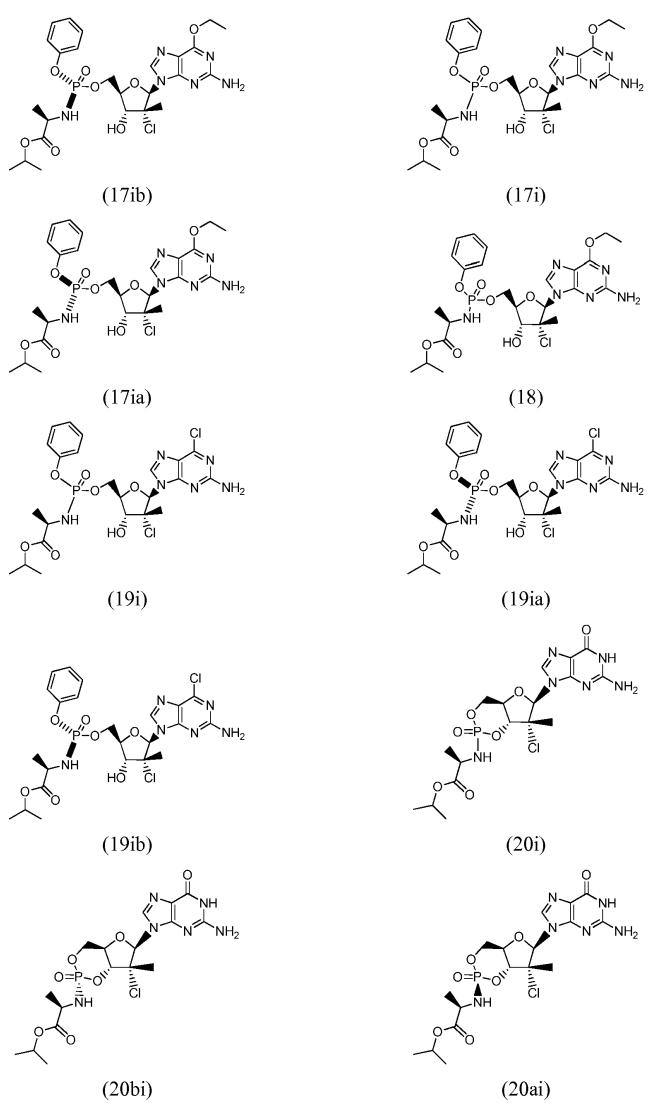
상기 식에서, R^{b1} , R^{b2} , R^c , R^d , R^e , W, X 및 Y는 화학식 I의 문맥에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 화학식 XVII의 화합물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 화학식 XVIII의 화합물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 화학식 XIX의 화합물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 화학식 XX의 화합물이 제공된다.

[0147]

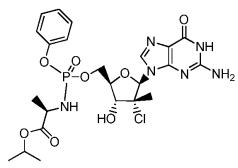
특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



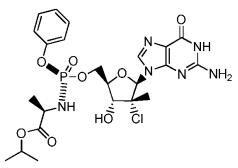
[0148]



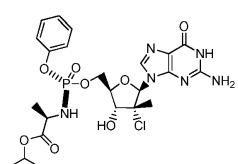
[0149]



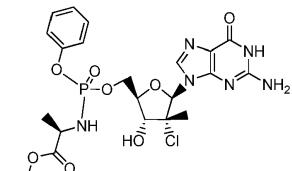
(21i)



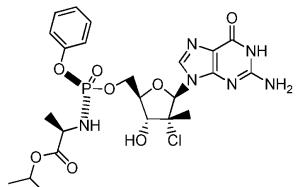
(21ai)



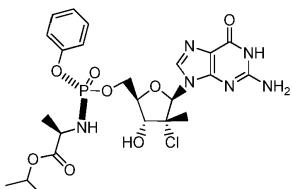
(21bi)



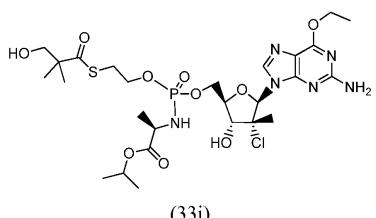
(27i)



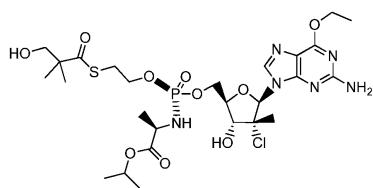
(27ai)



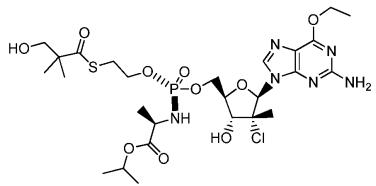
(27bi)



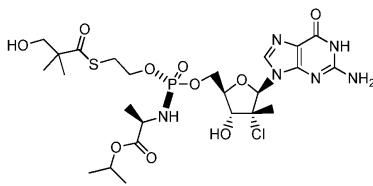
(33i)



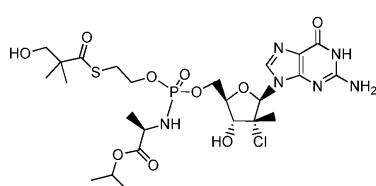
(33ia)



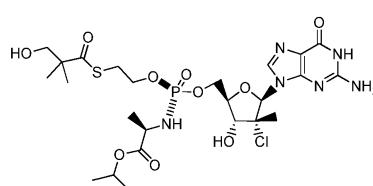
(33ib)



(35bi)



(35i)



(35ai)

[0150]

[0151]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



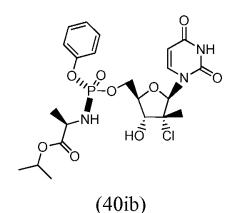
(38ia)



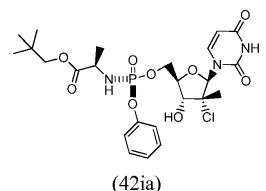
(39)



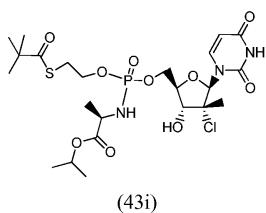
(40ia)



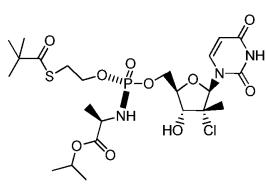
(42i)



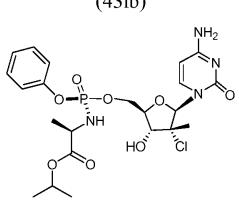
(42ib)



(43ia)



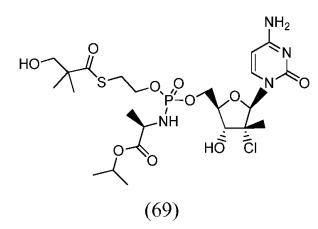
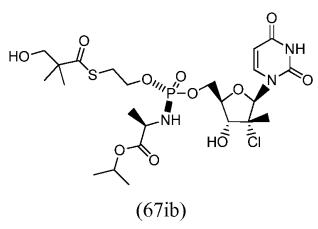
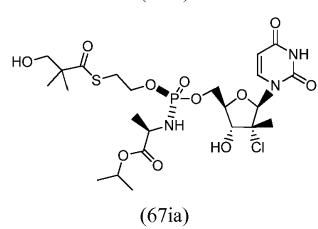
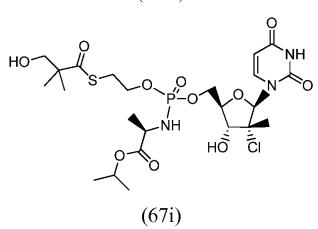
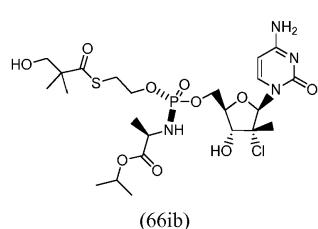
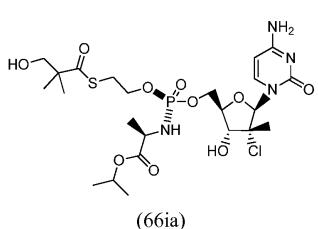
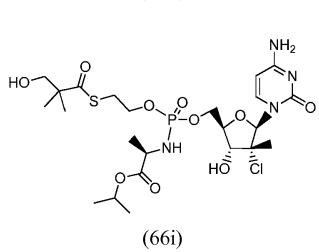
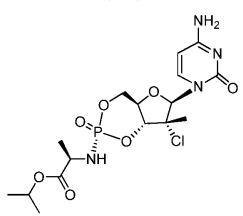
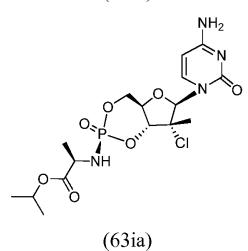
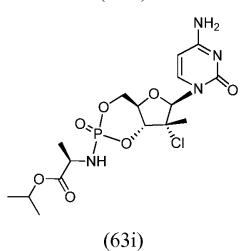
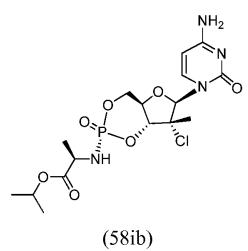
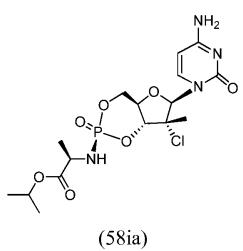
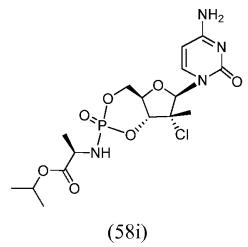
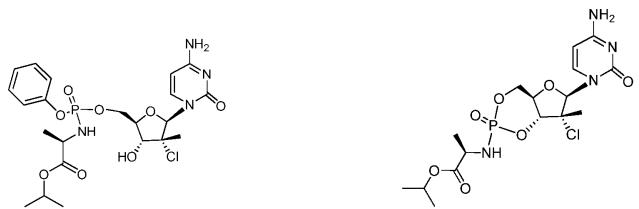
(56i)



(56ib)

[0153]

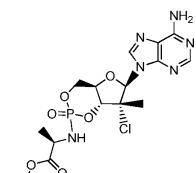
[0154]



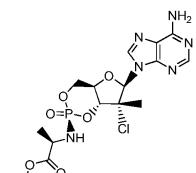
[0155]

[0157] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체

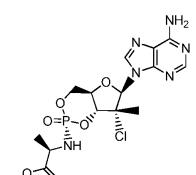
이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



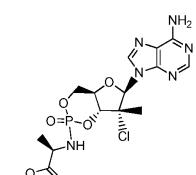
(77i)



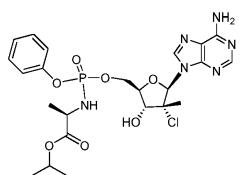
(77ia)



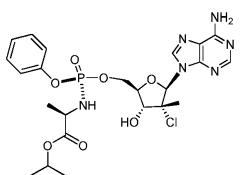
(77ib)



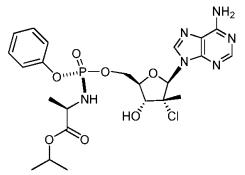
(78)



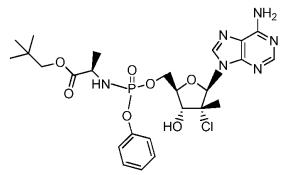
(79i)



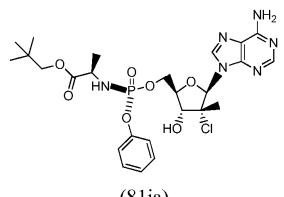
(79ia)



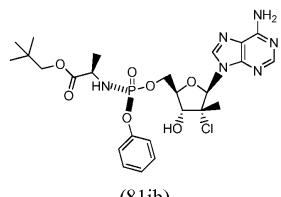
(79ib)



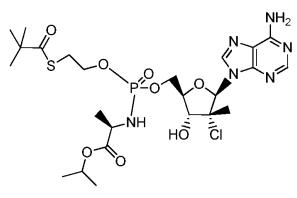
(81i)



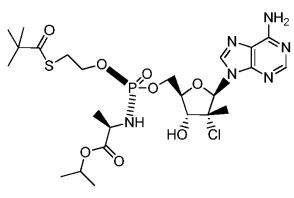
(81ia)



(81ib)



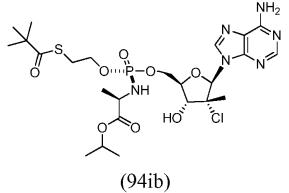
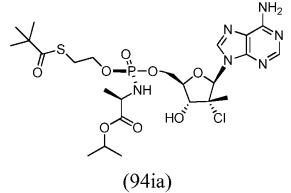
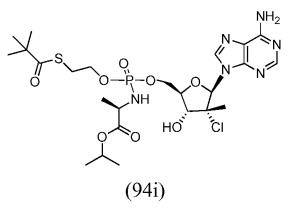
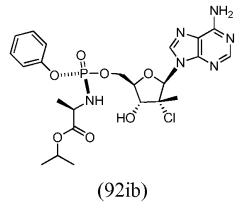
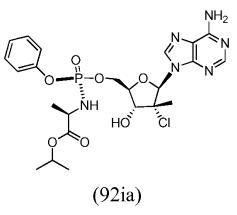
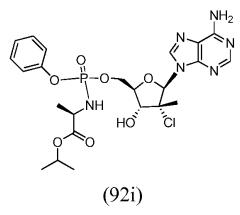
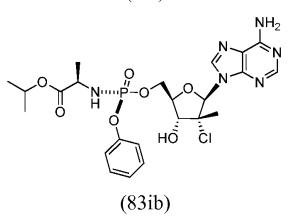
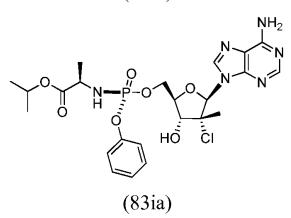
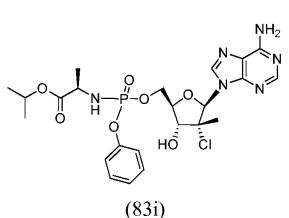
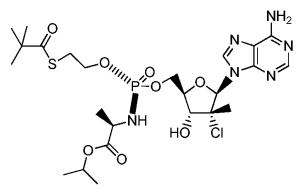
(82i)

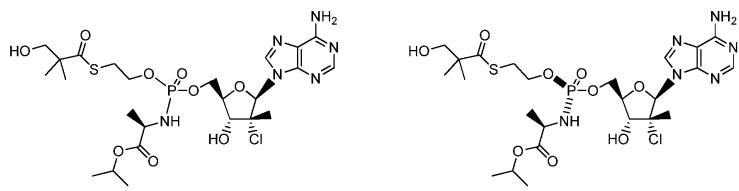


(82ia)

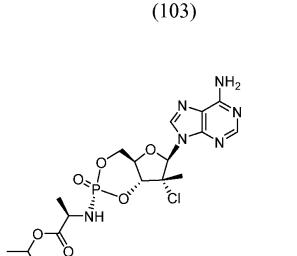
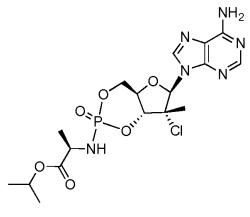
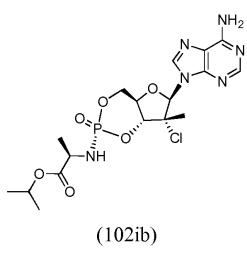
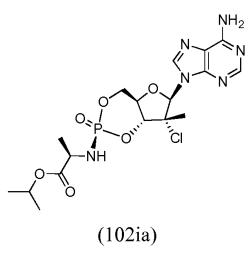
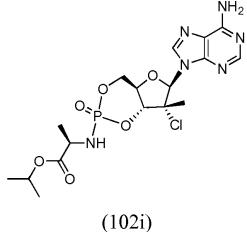
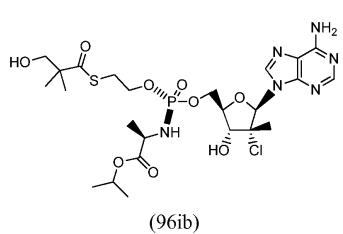
[0158]

[0159]





(96ia)

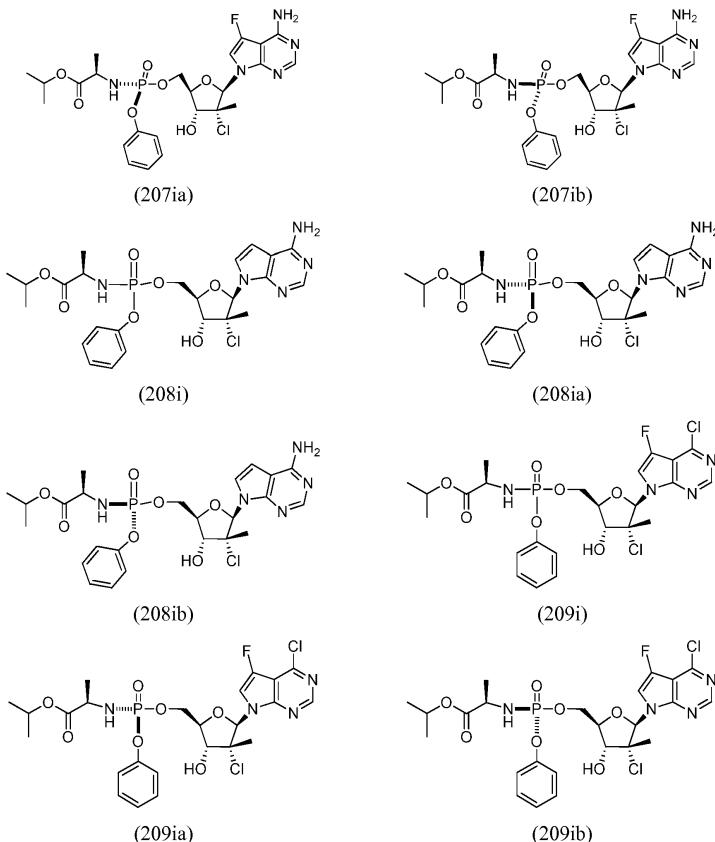


[0161]

[0162]

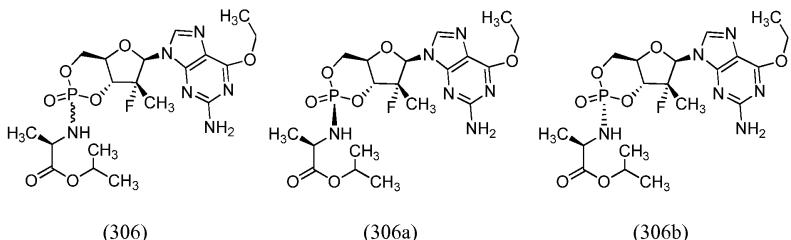
[0163]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



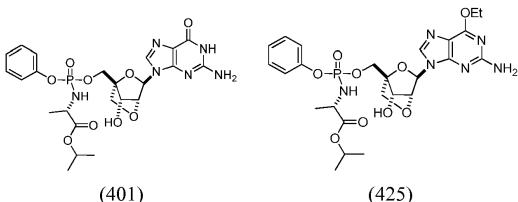
[0166]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



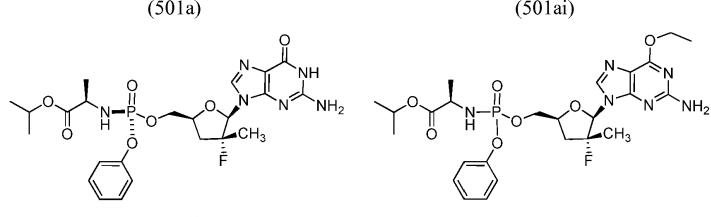
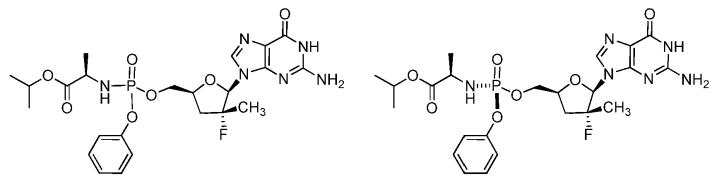
[0168]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 401 또는 425에 따른 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 포스페이트, 전구약물, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 제공된다.

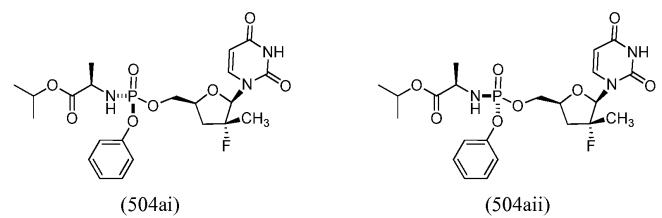
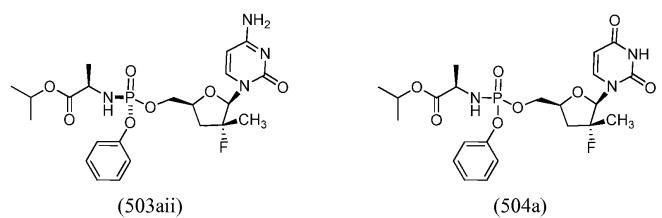
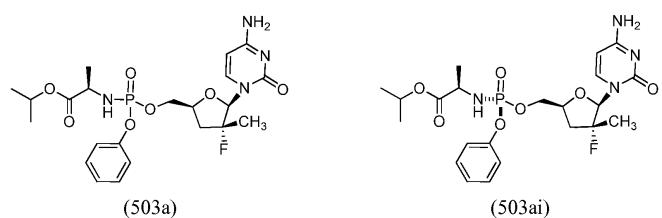
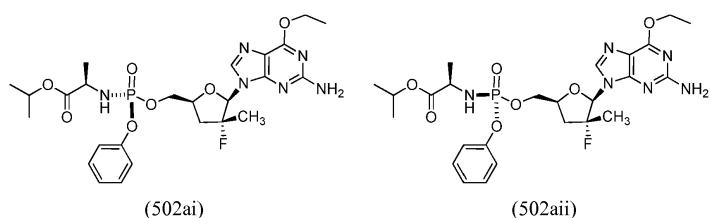


[0170]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



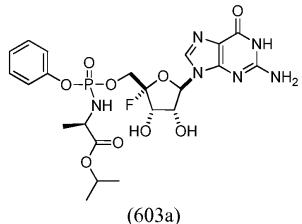
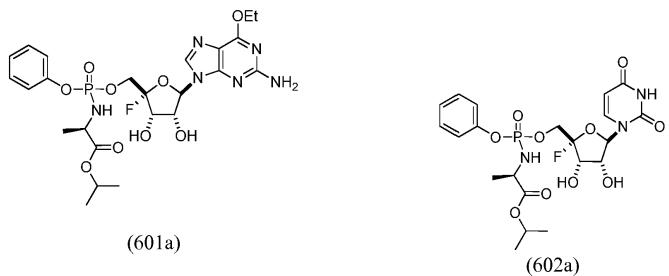
[0172]



[0173]

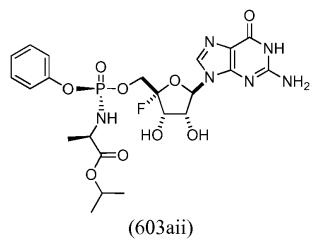
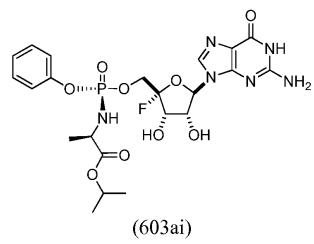
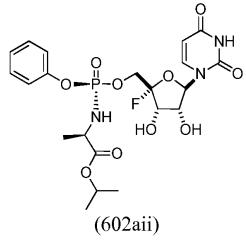
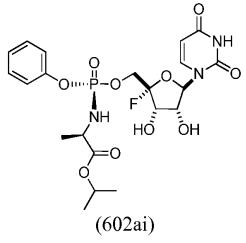
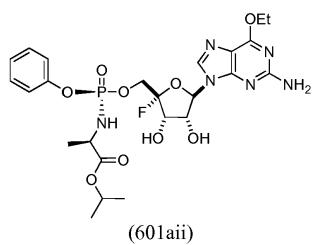
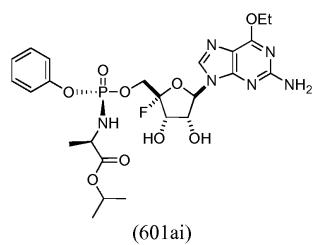
[0174]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



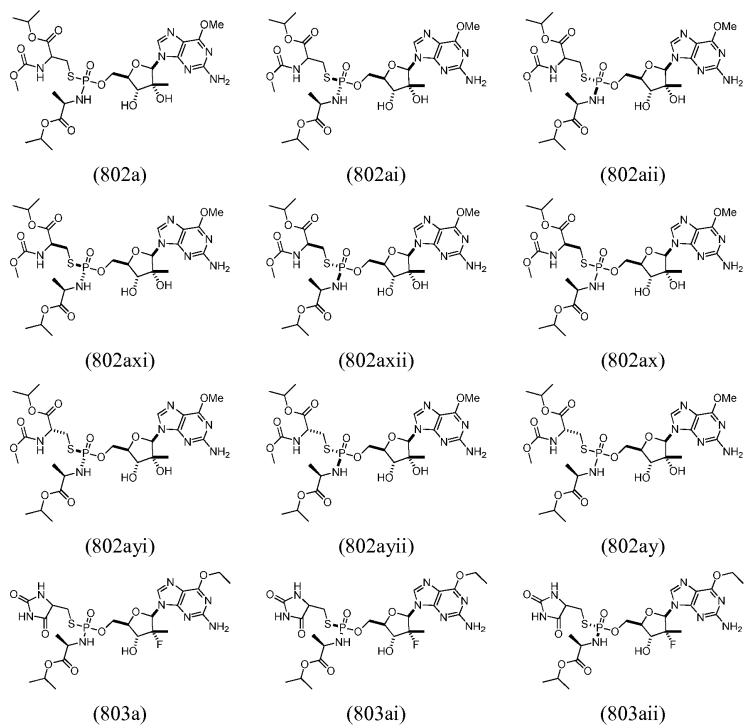
[0175]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.

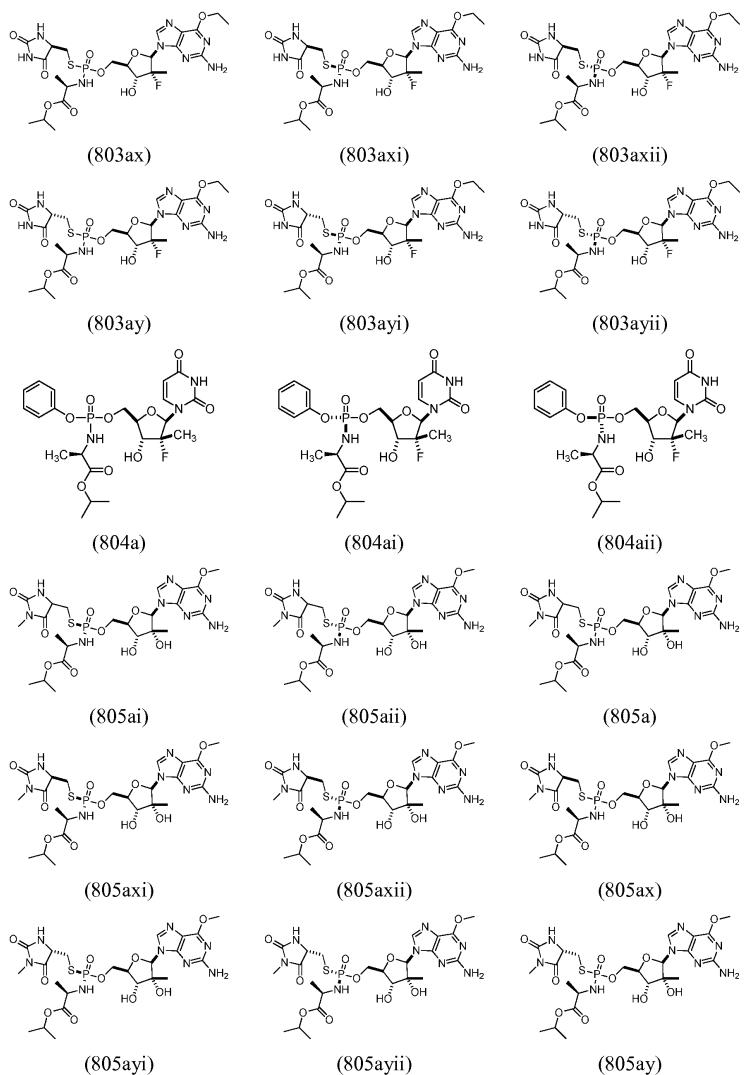


[0177]

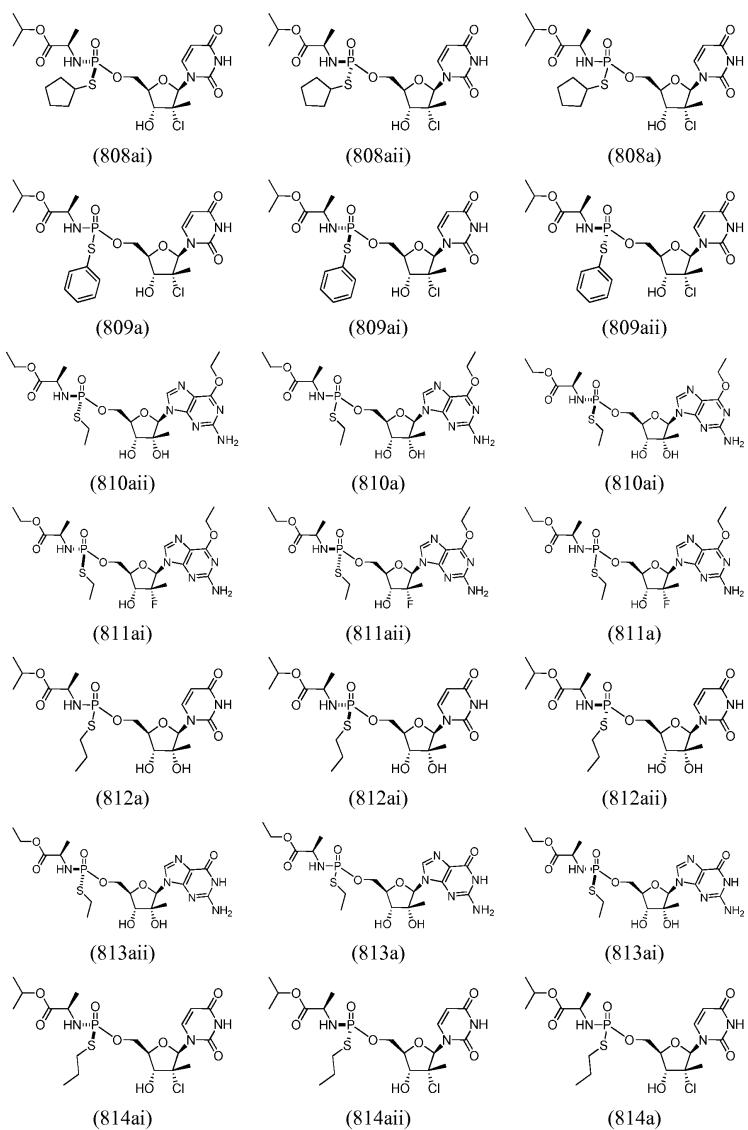
특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



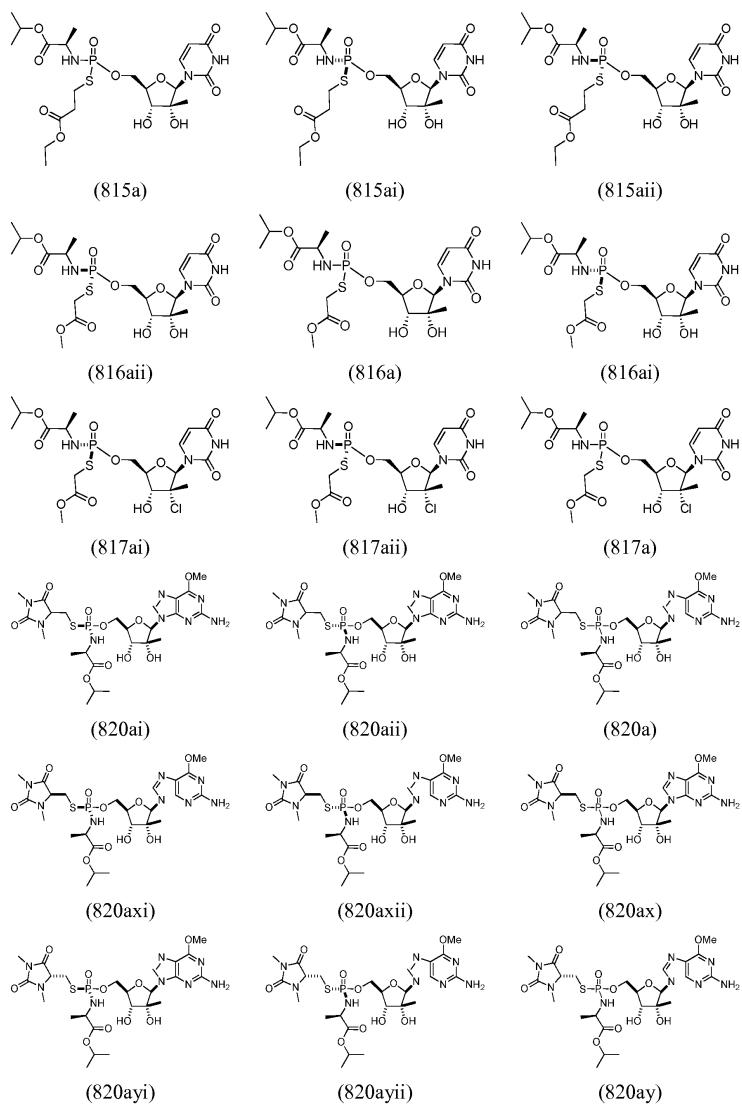
[0179]



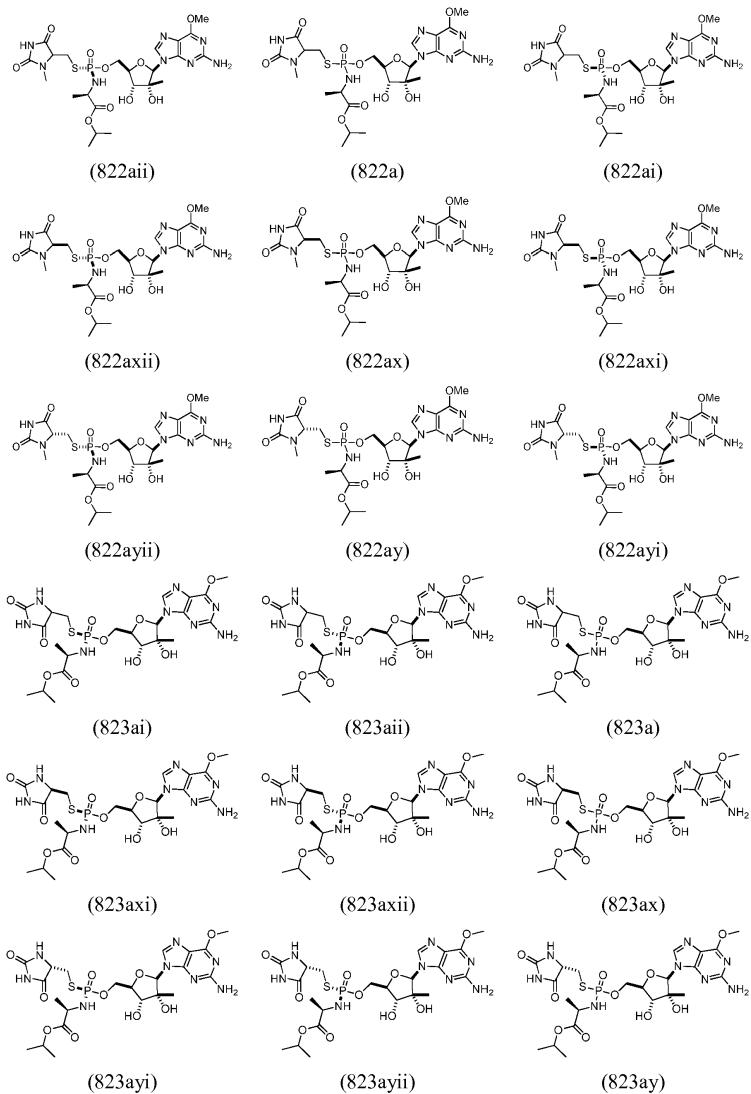
[0180]



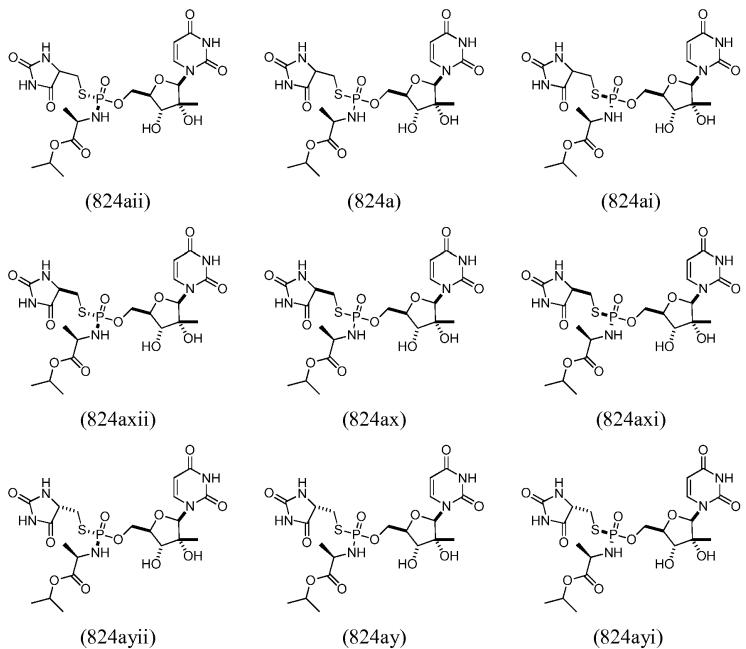
[0181]



[0182]



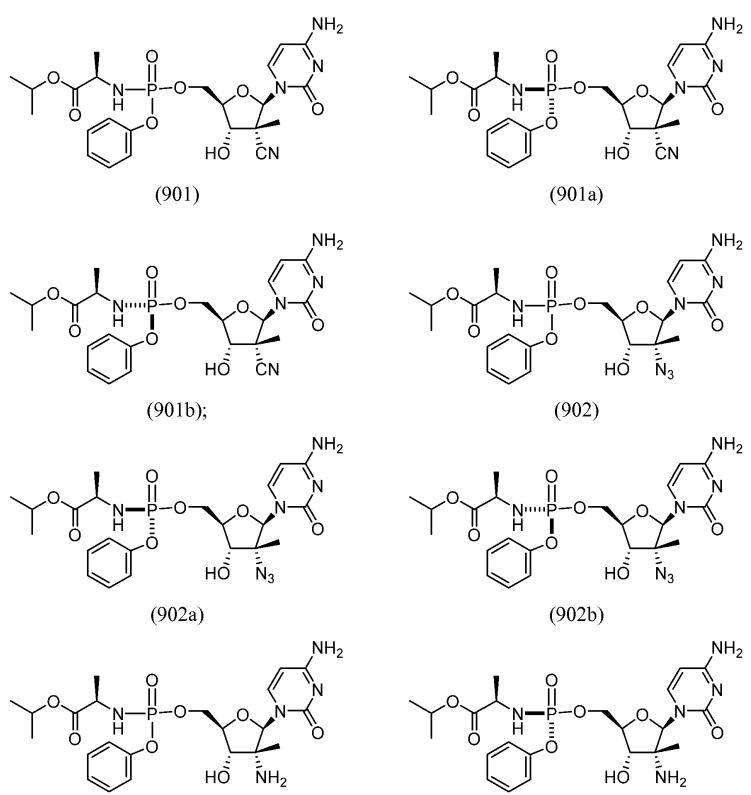
[0183]



[0184]

[0185]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 입체 이성질체 형태, 호변이성질체 형태 또는 다형체 형태가 본원에 제공된다.



[0186]

[0187] 한 실시양태에서, 약물에 연결된 D-아미노산 또는 그의 에스테르를 포함하는 화합물이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 약물은 간 질환 또는 상태를 치료하기 위한 약물이다. 특정 실시양태에서, 간 질환 또는 상태는 간염, 지방간 질환, 간경변증, 간암, 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 베드-키아리 증후군, 혈색소증, 월슨병, 길버트 증후군, 담도 폐쇄증, 알파-1 항트립신 결핍, 알라질 증후군 또는 진행성 가족성 간내 담즙정체이다. 특정 실시양태에서, 약물은 C형 간염을 치료하기 위한 약물이다. 특정 실시양태에서, 약물은 인터페론, 뉴클레오티드 유사체, 폴리머라제 억제제, NS3 프로테아제 억제제, NS5A 억제제, 진입 억제제, 비-뉴클레오시드 폴리머라제 억제제, 시클로스포린 면역 억제제, NS4A 길항제, NS4B-RNA 결합 억제제, 잠금 핵산 mRNA 억제제 또는 시클로필린 억제제이다.

[0188] 일부 실시양태에서,

[0189] (a) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 조성물;

[0190] (b) 특히 플라비비리다에 감염을 앓고 있거나 또는 C형 간염에 의해 감염될 위험이 있는 것으로 진단된 개체에서, 플라비비리다에 감염을 비롯한 간 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 조성물;

[0191] (c) 본원에 기재된 화합물을 본원의 다른 부분에 보다 상세하게 기재된 바와 같이 제조하는 방법;

[0192] (d) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 제제;

[0193] (e) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 다른 유효한 항-HCV 작용제와 함께, 임의로 제약상 허용되는 담체 또는 희석제 중에 포함하는 제약 제제;

[0194] (f) 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 플라비비리다에 감염된 숙주를 치료 및/또는 예방하는 방법; 또는

[0195] (g) 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물을 하나 이상의 유효한 항-HCV 작용제와 조합하여 및/또는 교대로 투여하는 것을 포함하는, 플라비비리다에 감염된 숙주를 치료 및/또는 예방하는 방법

[0196] 이 본원에 제공된다.

광학 활성 화합물

[0198] 본원에 제공된 화합물은 여러 개의 키랄 중심을 가지고 있고, 광학 활성 및 라세미 형태로 존재 및 단리될 수 있는 것으로 인지된다. 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다. 본원에 기재된 유용한 특성을 보유하는, 본원에 제공된 화합물의 임의의 라세미, 광학-활성, 부분입체이성질체, 다형체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 광학 활성 형태의 제조 방법 (예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분해에 의해, 광학-활성 출발 물질로부터의 합성에 의해, 키랄 합성에 의해, 또는 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피 분리에 의해)은 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0199] 특히, 뉴클레오시드의 1' 및 4' 탄소가 키랄이기 때문에, 그의 비-수소 치환기 (각각 염기 및 CHOR 기)는 당 고리계에 대하여 시스 (동일한 측면 상) 또는 트랜스 (반대 측면 상)일 수 있다. 따라서, 4종의 광학 이성질체는 하기 배위에 의해 표현된다 (당 모이어티가 수평면에 존재하여 산소 원자가 후면에 존재하는 경우): 시스 (2개의 기 모두 "위", 자연 발생 β -D 뉴클레오시드의 배위에 상응함), 시스 (2개의 기 모두 "아래", 비-자연 발생 β -L 배위임), 트랜스 (C2' 치환기는 "위"이고 C4' 치환기는 "아래"), 및 트랜스 (C2' 치환기는 "아래"이고 C4' 치환기는 "위"). "D-뉴클레오시드"는 자연 배위에서의 시스 뉴클레오시드이고, "L-뉴클레오시드"는 비-자연 발생 배위에서의 시스 뉴클레오시드이다.

[0200] 마찬가지로, 대부분의 아미노산은 키랄이고 (L 또는 D로서 지정됨, 여기서 L 거울상이성질체는 자연 발생 배위임) 분리된 거울상이성질체로서 존재할 수 있다.

[0201] 광학 활성 물질을 수득하는 방법의 예는 당업계에 공지되어 있고, 적어도 하기를 포함한다.

[0202] i) 결정의 물리적 분리 - 개별 거울상이성질체의 거시적 결정을 수동으로 분리하는 기술. 이 기술은 분리된 거울상이성질체의 결정이 존재하는 경우, 즉 물질이 집성체이고 결정이 육안으로 구분되는 경우에 사용될 수 있음;

- [0203] ii) 동시 결정화 - 개별 거울상이성질체를 라세미체의 용액으로부터 개별적으로 결정화하는 기술이며, 후자가 고체 상태의 집성체인 경우에만 가능함;
- [0204] iii) 효소적 분해 - 효소를 사용하여 거울상이성질체에 대한 구별되는 반응 속도에 의해 라세미체를 부분적으로 또는 완전히 분리하는 기술;
- [0205] iv) 효소적 비대칭 합성 - 적어도 하나의 합성 단계가 효소적 반응을 사용하여 목적하는 거울상이성질체의 거울상이성질체적으로 순수한 또는 풍부한 합성 전구체를 수득하는 것인 합성 기술;
- [0206] v) 화학적 비대칭 합성 - 키랄 촉매 또는 키랄 보조제를 사용하여 달성될 수 있는, 생성물 내에 비대칭 (즉, 키랄성)을 생성시키는 조건 하에 비키랄 전구체로부터 목적하는 거울상이성질체를 합성하는 합성 기술;
- [0207] vi) 부분입체이성질체 분리 - 라세미 화합물을, 개별 거울상이성질체를 부분입체이성질체로 전환시키는 거울상이성질체적으로 순수한 시약 (키랄 보조제)과 반응시키는 기술. 이어서, 생성된 부분입체이성질체를 이제 더 구별되는 그의 구조적 차이에 의해서 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리하고, 이후에 키랄 보조제를 제거하여 목적하는 거울상이성질체를 수득함;
- [0208] vii) 1차 및 2차 비대칭 변환 - 라세미체로부터 부분입체이성질체를 평형화하여 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 용액을 우세하게 생성하거나, 또는 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체를 우선적으로 결정화하여 결국 이론상으로 모든 물질이 목적하는 거울상이성질체로부터의 결정질 부분입체이성질체로 전환되도록 평형을 교란하는 기술. 이어서, 목적하는 거울상이성질체를 부분입체이성질체로부터 방출시킴;
- [0209] viii) 동역학적 분해 - 이 기술은 동역학적 조건 하의 거울상이성질체와 키랄 비-라세미 시약 또는 촉매의 동등하지 않은 반응 속도에 의한 라세미체의 부분적 또는 완전한 분해 (또는 부분적으로 분해된 화합물의 추가적인 분해)의 달성을 지칭함;
- [0210] ix) 비-라세미 전구체로부터의 거울상이성질체특이적 합성 - 목적하는 거울상이성질체를 비-키랄 출발 물질로부터 수득하고, 여기서 입체화학적 완전성은 합성 과정에 걸쳐 손상되지 않거나 또는 단지 최소한으로만 손상되는 합성 기술;
- [0211] x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세미체의 거울상이성질체를 그의 고정상과의 다양한 상호작용에 의해 액체 이동상에서 분리하는 기술. 고정상을 키랄 물질로 제조할 수 있거나, 또는 이동상에 다양한 상호작용을 일으키는 추가적 키랄 물질을 함유시킬 수 있음;
- [0212] xi) 키랄 기체 크로마토그래피 - 라세미체를 휘발시키고 거울상이성질체를 고정된 비-라세미 키랄 흡착제 상을 함유하는 칼럼과의 기체 이동상에서의 다양한 상호작용에 의해 분리하는 기술;
- [0213] xii) 키랄 용매로의 추출 - 특정 키랄 용매로의 하나의 거울상이성질체의 우선적 용해에 의해서 거울상이성질체를 분리하는 기술;
- [0214] xiii) 키랄 막을 가로지르는 수송 - 라세미체를 박막 장벽과 접촉하여 위치시키는 기술. 장벽은 전형적으로 하나가 라세미체를 함유하는 것인 2종의 혼화성 유체를 분리하고, 농도 또는 압력 차이와 같은 구동력이 막 장벽을 가로지르는 우선적 수송을 야기함. 라세미체의 단지 하나의 거울상이성질체만 통과하도록 하는 막의 비-라세미 키랄 특성의 결과로 분리가 발생함.
- [0215] 일부 실시양태에서, 2'-클로로 뉴클레오시드 유사체 화합물의 조성물은 그 화합물의 지정된 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 화합물에서, 화합물은 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 해당 화합물이 적어도 85, 90 중량%, 95 중량%, 98 중량%, 99 중량% 내지 100 중량%인 화합물 및 다른 화학 종 또는 거울상이성질체를 포함하는 나머지를 포함한다.
- [0216] 동위원소 농축 화합물
- [0217] 또한, 동위원소 농축 2'-클로로 뉴클레오시드 유사체 화합물을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 동위원소 농축 화합물이 본원에 제공된다.
- [0218] 약동학 ("PK"), 약역학 ("PD"), 및 독성 프로파일을 개선하기 위한 제약의 동위원소 농축 (예를 들어, 중수소화)은 일부 부류의 약물을 사용하여 이전에 입증되었다. 예를 들어, 문헌 (Lijinsky et. al., Food

Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et. al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et. al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et. al., Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et. al., J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999))을 참조한다.

[0219] 약물의 동위원소 농축은, 예를 들어 (1) 원치 않는 대사물의 감소 또는 제거, (2) 모 약물의 반감기의 증가, (3) 목적하는 효과를 달성하는데 필요한 용량의 수 감소, (4) 목적하는 효과를 달성하는데 필요한 용량의 양 감소, (5) 활성 대사물이 형성되는 경우, 그의 형성의 증가, 및/또는 (6) 특정 조직에서 해로운 대사물의 생성 감소 및/또는 조합 요법이 의도적이든 아니든 조합 요법에 대하여 보다 효과적인 약물 및/또는 보다 안전한 약물의 생성을 위해 사용될 수 있다.

[0220] 원자를 그의 동위원소 중 1종으로 대체하는 것은 종종 화학 반응의 반응 속도에서 변화를 초래할 것이다. 이 현상은 동역학적 동위원소 효과 ("KIE")로서 공지되어 있다. 예를 들어, 화학 반응의 속도-결정 단계 (즉, 가장 높은 전이 상태 에너지를 갖는 단계) 동안 C-H 결합이 파괴되는 경우, 그 수소에 대한 중수소의 치환은 반응 속도에서의 감소를 야기할 것이고, 과정은 느려질 것이다. 이 현상은 중수소 동역학적 동위원소 효과 ("DKIE E")로서 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌 (Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999)) 참조).

[0221] DKIE의 크기는 C-H 결합이 파괴되는 주어진 반응과 수소를 중수소로 치환한 동일한 반응 사이의 속도의 비로서 표현될 수 있다. DKIE는 약 1 (동위원소 효과 없음) 내지 매우 큰 수, 예컨대 50 이상의 범위일 수 있고, 이는 수소를 중수소로 치환한 경우에 반응이 50배 이상 느려질 수 있다는 것을 의미한다. 높은 DKIE 값은 불확실성 원리의 결과인 터널링으로서 공지된 현상에 부분적으로 기인할 수 있다. 터널링은 수소 원자의 작은 질량에 기인하고, 양성자와 관련된 전이 상태가 때때로 요구되는 활성화 에너지의 부재 하에 형성될 수 있기 때문에 발생한다. 중수소는 수소보다 큰 질량을 갖기 때문에, 통계적으로 이 현상을 겪을 가능성성이 훨씬 더 낮다.

[0222] 삼중수소 ("T")는 연구, 융합 반응기, 중성자 발생기 및 방사성체약에 사용되는, 수소의 방사성 동위원소이다. 삼중수소는 핵에 2개의 중성자를 갖고, 3에 가까운 원자량을 갖는 수소 원자이다. 이것은 자연적으로는 환경에서 매우 낮은 농도로 발생하고, 가장 흔하게는 T₂O로서 발견된다. 삼중수소는 느리게 붕괴되고 (반감기 = 12.3년), 인간 피부의 외부 충을 침투할 수 없는 낮은 에너지의 베타 입자를 방출한다. 내부 노출은 이 동위원소와 관련된 주요 위험이지만, 유의한 건강 위험을 유발하기 위해서는 다량으로 섭취되어야 한다. 중수소와 비교하면, 보다 적은 양의 삼중수소가 소비된 후에도 유해한 수준에 도달한다. 수소에 대한 삼중수소 ("T")의 치환은 중수소보다 훨씬 강한 결합을 유발하고, 수치적으로 보다 큰 동위원소 효과를 제공한다. 유사하게, 탄소에 대한 ¹³C 또는 ¹⁴C,황에 대한 ³³S, ³⁴S 또는 ³⁶S, 질소에 대한 ¹⁵N, 및 산소에 대한 ¹⁷O 또는 ¹⁸O의 치환을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 다른 원소에 대한 동위원소의 치환도 유사한 동적 동위원소 효과를 유도할 수 있다.

[0223] 예를 들어, DKIE는 아마도 트리플루오로아세틸 클로라이드와 같은 반응성 종의 생성을 제한함으로써 할로탄의 간독성을 감소시키는데 사용되었다. 그러나, 이 방법은 모든 약물 부류에 적용가능하지는 않을 수도 있다. 예를 들어, 중수소 혼입은 대사 스위칭을 유도할 수 있다. 대사 스위칭의 개념은 이종들이 화학 반응 (예를 들어, 산화) 전에 단계 I 효소에 의해 격리될 때 다양한 입체형태로 일시 결합 및 재결합될 수 있음을 주장한다. 이 가설은 많은 단계 I 효소의 결합 포켓의 상대적으로 거대한 크기 및 많은 대사 반응의 잡다한 특성에 의하여 지지된다. 대사 스위칭은 공지된 대사물 뿐만 아니라 전적으로 새로운 대사물의 다양한 비율을 잠재적으로 유도할 수 있다. 이 새로운 대사 프로파일은 보다 많거나 적은 독성을 부여할 수 있다.

[0224] 동물 신체는 외래 물질, 예컨대 치료제를 그의 순환계로부터 제거할 목적으로 다양한 효소를 발현한다. 이러한 효소의 예는 이러한 외래 물질과 반응하여 이를 신장 배설을 위한 보다 극성인 중간체 또는 대사물로 전환시키는 시토크롬 P450 효소 ("CYPs"), 에스테라제, 프로테아제, 리덕타제, 데히드로게나제 및 모노아민 옥시다제를 포함한다. 제약 화합물의 가장 보편적인 대사 반응 중 일부는 탄소-수소 (C-H) 결합의 탄소-산소 (C-O) 또는 탄소-탄소 (C-C) 파이 결합으로의 산화를 포함한다. 생성된 대사물은 생리학적 조건 하에 안정하거나 또는 불안정할 수 있고, 모 화합물과 비교하여 실질적으로 상이한 약동학, 약역학, 및 급성 및 장기 독성 프로파일을 가질 수 있다. 많은 약물에 대하여, 상기 산화는 신속하다. 따라서, 이들 약물은 종종 다중의 또는 고도의 1일 용량의 투여를 필요로 한다.

[0225] 따라서, 본원에 제공된 화합물의 특정 위치에서의 동위원소 농축은 자연 동위원소 조성을 갖는 유사한 화합물과

비교하여 본원에 제공된 화합물의 약동학, 약역학 및/또는 독성학적 프로파일에 영향을 주는 검출가능한 KIE를 생성할 것이다.

[0226] **화합물의 제조**

본원에 제공된 화합물은 당업자에게 명백한 임의의 방법에 의해 제조, 단리 또는 수득될 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 하기에 제공된 실시예에서의 예시적인 제조 반응식에 따라 제조될 수 있다. 예시적인 제조 반응식에 제공되지 않은 반응 조건, 단계 및 반응물은 당업자에게 명백할 것이고, 그들에게 공지되어 있을 것이다.

[0228] **제약 조성물 및 투여 방법**

본원에 제공된 화합물은 당업계에서 이용가능하고 본원에 개시된 방법을 사용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것은 적절한 제약 조성물 중에 제공될 수 있고 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0230] 본원에 제공된 방법은 단독으로 또는 하나 이상의 상용성이고 제약상 허용되는 담체, 예컨대 희석제 또는 아주반트, 또는 또 다른 항-HCV 작용제와의 조합물 형태로 사용된, 적절한 경우 염 형태인, 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0231] 특정 실시양태에서, 제2 작용제는 본원에 제공된 화합물과 함께 제제화되거나 또는 포장될 수 있다. 물론, 제2 작용제는 당업자의 판단에 따라 이러한 공동-제제화가 어느 하나의 작용제의 활성 또는 투여의 방법을 방해하지 않는 경우에만 본원에 제공된 화합물과 함께 제제화될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제는 개별적으로 제제화된다. 이들은 당업계의 진료의의 편의를 위해, 함께 포장되거나 또는 개별적으로 포장될 수 있다.

[0232] 임상 실시에서, 본원에 제공된 활성제는 임의의 통상적인 경로, 특히 경구로, 비경구로, 직장으로 또는 흡입에 의해 (예를 들어 에어로졸 형태로) 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 경구로 투여된다.

[0233] 경구 투여를 위한 고체 조성물로서, 정제, 환제, 경질 젤라틴 캡슐, 분말 또는 과립이 사용될 수 있다. 이러한 조성물에서, 활성 생성물은 하나 이상의 불활성 희석제 또는 아주반트, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합된다.

[0234] 이러한 조성물은 희석제 이외의 물질, 예를 들어 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 제어 방출을 위한 코팅을 포함할 수 있다.

[0235] 경구 투여를 위한 액체 조성물로서, 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 액상 파라핀을 함유하는, 제약상 허용되는 혼탁액, 에멀젼, 시럽 및 엘릭시르인 용액이 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 희석제 이외의 물질, 예를 들어 감미제 또는 향미제 생성물을 포함할 수 있다.

[0236] 비경구 투여를 위한 조성물은 에멀젼 또는 멜균 용액일 수 있다. 용매 또는 비히클로서, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 특히 올리브 오일, 또는 주사가능한 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레아이트가 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 특히 습윤제, 등장화제, 유화제, 분산제 및 안정화제를 함유할 수 있다. 멜균은 여러 방법으로, 예를 들어 세균학적 필터를 사용하여, 방사선에 의해 또는 가열에 의해 수행될 수 있다. 이것은 또한 사용시에 멜균수 또는 임의의 다른 주사가능한 멜균 매질에 용해될 수 있는 멜균 고체 조성물 형태로 제조될 수 있다.

[0237] 직장 투여를 위한 조성물은 활성 성분 이외에 부형제, 예컨대 코코아 버터, 반합성 글리세리드 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 좌제 또는 직장 캡슐이다.

[0238] 조성물은 또한 에어로졸일 수 있다. 액체 에어로졸의 형태로 사용하기 위해, 조성물은 사용시에 비발열성 멜균수, 염수 또는 임의의 다른 제약상 허용되는 비히클에 용해되는 안정한 멜균 용액 또는 고체 조성물일 수 있다. 직접 흡입되도록 의도된 건조 에어로졸의 형태로 사용하기 위해서는, 활성 성분을 미분시키고, 수용성 고체 희석제 또는 비히클, 예를 들어 엑스트란, 만니톨 또는 락토스와 조합한다.

[0239] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 제약 조성물 또는 단일 단위 투여 형태이다. 본원에 제공된 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 예방제 또는 치료제 (예를 들어, 본원에 제공된 화합물, 또는 다른 예방제 또는 치료제) 및 전형적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 구체적 실시양태 및 본 문맥에서, 용어 "제약상 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에

의해 승인되었거나, 또는 미국 약전 또는 일반적으로 동물, 보다 특히 인간에 사용하는 것으로 인정된 다른 약 전에 열거되어 있음을 의미한다. 용어 "담체"는 희석제, 아주반트 (예를 들어, 프로인트(Freund) 아주반트 (완전 및 불완전)), 부형제, 또는 치료제가 투여되게 하는 비히클을 포함한다. 이러한 제약 담체는 멸균 액체, 예컨대 물, 및 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등을 비롯한 오일일 수 있다. 물은 제약 조성물이 정맥내로 투여되는 경우에 담체로서 사용될 수 있다. 염수 용액 및 수성 엑스트로스 및 글리세롤 용액은 또한 특히 주사액을 위한 액체 담체로서 사용될 수 있다. 적합한 제약 담체의 예는 문헌 ("Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin)에 기재되어 있다.

[0240] 전형적인 제약 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 제약 당업자에게 널리 공지되어 있고, 적합한 부형제의 비제한적 예는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 벼, 밀가루, 백악, 실리카 젤, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여 형태로 혼입시키기에 적합한지의 여부는 투여 형태가 대상체에 투여되는 방식 및 투여 형태 내의 특정 활성 성분을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌, 당업계에 널리 공지된 다양한 요인에 따라 달라진다. 원하는 경우에, 조성물 또는 단일 단위 투여 형태는 또한 소량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다.

[0241] 본원에 제공된 락토스 무함유 조성물은, 당업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 미국 약전 (USP) SP (XXI)/NF (XVI)에 열거된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토스 무함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 제약상 상용성이고 제약상 허용되는 양으로 포함한다. 예시적인 락토스 무함유 투여 형태는 활성 성분, 미세결정질 셀룰로스, 예비 젤라틴화 전분 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0242] 물은 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성 성분을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태가 본원에 추가로 포함된다. 예를 들어, 물의 첨가 (예를 들어, 5%)는 제약 업계에서 시간 경과에 따른 보관 수명 또는 제제의 안정성과 같은 특징을 결정하기 위해 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 광범위하게 허용된다. 예를 들어, 문헌 (Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 379-80)을 참조한다. 실제로, 물 및 열은 일부 화합물의 분해를 가속화 시킨다. 따라서, 제제의 제조, 취급, 포장, 저장, 운송 및 사용 동안 수분 및/또는 습기가 통상적으로 발생하기 때문에 제제에 대한 물의 효과는 매우 유의할 수 있다.

[0243] 본원에 제공된 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스 및 1급 또는 2급 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 제조, 포장 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습기와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우에 무수일 수 있다.

[0244] 무수 제약 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 그들이 적합한 제제용 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0245] 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태가 추가로 제공된다. 본원에서 "안정화제"로서 지칭되는 이러한 화합물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0246] 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 용액, 혼탁액, 애밀전, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 지속-방출 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 경구 제제는 표준 담체, 예컨대 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 소듐 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 이러한 조성물 및 투여 형태는 예방 또는 치료 유효량의 예방제 또는 치료제를, 특정 실시양태에서는 정제된 형태로, 대상체에 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기에 적합한 양의 담체와 함께 함유할 것이다. 제제는 투여 방식에 적합해야 한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물 또는 단일 단위 투여 형태는 멸균되고, 대상체, 예를 들어 동물 대상체, 예컨대 포유동물 대상체, 예를 들어 인간 대상체에 대한 투여에 적합한 형태이다.

[0247] 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 상용성이도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥 내, 피내, 피하, 근육내, 피하, 경구, 협측, 설하, 흡입, 비강내, 경피, 국소, 경접막, 종양내, 활막내 및 직장 투여를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적 실시양태에서, 조성물은 인간에 대한 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비강내 또는 국소 투여에 적합화된 제약 조성물로서 상용 절차에 따라 제제화된다. 한 실시양태

에서, 제약 조성물은 인간에 대한 피하 투여를 위해 상용 절차에 따라 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 조성물은 멸균 등장성 수성 완충제 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 주사 부위에 서의 통증을 완화시키기 위한 국소 마취제, 예컨대 리그노캄을 포함할 수 있다.

[0248] 투여 형태의 예는 하기를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 정제; 캐플릿; 캡슐, 예컨대 연질 탄성 젤라틴 캡슐; 카쉐; 트로키; 로젠키; 분산액; 좌제; 연고; 습포제 (찜질제); 페이스트; 분말; 드레싱; 크림; 플라스터; 용액; 패치; 에어로졸 (예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기); 젤; 혼탁액 (예를 들어, 수성 또는 비-수성 액체 혼탁액, 수중유 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼), 용액, 및 엘리시르를 포함하여, 대상체에 대한 경구 또는 점막 투여에 적합한 액체 투여 형태; 대상체에 대한 비경구 투여에 적합한 액체 투여 형태; 및 재구성되어 비경구 투여에 적합한 액체 투여 형태를 대상체에 제공할 수 있는 멸균 고체 (예를 들어, 결정질 또는 무정형 고체).

[0249] 본원에 제공된 투여 형태의 조성, 형상 및 유형은 전형적으로 그의 용도에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 바이러스 감염의 초기 치료에 사용되는 투여 형태는 그것이 포함하는 활성 성분 중 하나 이상을 동일한 감염의 유지 치료에 사용되는 투여 형태보다 많은 양으로 함유할 수 있다. 유사하게, 비경구 투여 형태는 그것이 포함하는 활성 성분 중 하나 이상을 동일한 질환 또는 장애를 치료하는데 사용되는 경구 투여 형태보다 적은 양으로 함유할 수 있다. 본원에 포함된 특정 투여 형태가 서로 달라질 수 있는 이들 및 다른 방식은 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 예를 들어, 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000))을 참조한다.

[0250] 일반적으로, 조성물의 성분은 단위 투여 형태로, 예를 들어 활성제의 양을 표시한 앰플 또는 사쉐와 같은 기밀 용기 내의 건조 동결건조 분말 또는 무수 농축물로서 개별적으로 또는 함께 혼합되어 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 이는 멸균 제약 등급의 물 또는 염수를 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 투여 전에 성분이 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플이 제공될 수 있다.

[0251] 전형적 투여 형태는 아침에 1일-1회 단일 용량으로서, 또는 음식과 함께 섭취하는 하루에 결친 분할 용량으로서 주어진, 1일당 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg 범위 내의 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 특정 투여 형태는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 100, 200, 250, 500 또는 1000 mg의 활성 화합물을 가질 수 있다.

경구 투여 형태

[0253] 경구 투여에 적합한 제약 조성물은 별개의 투여 형태, 예컨대 제한 없이 정제 (예를 들어, 씹을 수 있는 정제), 캐플릿, 캡슐 및 액체 (예를 들어, 향미 시럽)로서 제공될 수 있다. 이러한 투여 형태는 예정량의 활성 성분을 함유하고, 당업자에게 널리 공지된 제약 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000))을 참조한다.

[0254] 특정 실시양태에서, 경구 투여 형태는 고체이고, 본원에 상세하게 기재된 바와 같이 무수 성분을 사용하여 무수 조건 하에 제조된다. 그러나, 본원에 제공된 조성물의 범위는 무수 고체 경구 투여 형태를 넘어 확장된다. 이에 따라, 추가적 형태가 본원에 기재된다.

[0255] 전형적인 경구 투여 형태는 통상의 제약학 배합 기술에 따라, 적어도 하나의 부형제와의 긴밀한 혼합물로 활성 성분(들)을 조합함으로써 제조된다. 부형제는 투여에 대해 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구용 액체 또는 에어로졸 투여 형태에 사용하기에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제 및 착색제를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 고체 경구 투여 형태 (예를 들어, 분말, 정제, 캡슐 및 캐플릿)에 사용하기에 적합한 부형제의 예는 전분, 당, 미세 결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 붕해제를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0256] 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투여량 단위 형태를 나타내고, 이러한 경우 고체 부형제가 사용된다. 원하는 경우에, 정제는 표준 수성 또는 비-수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 투여 형태는 임의의 제약 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 투여 형태는 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 긴밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 생성물을 원하는 형태로 성형 함으로써 제조된다.

[0257] 예를 들어, 정제는 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로 부형제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동성 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활

성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0258] 경구 투여 형태에 사용될 수 있는 부형제의 예는 결합제, 충전제, 봉해제 및 윤활제를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 다른 알긴산염, 분말화 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비 젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (예를 들어, 2208, 2906, 2910호), 미세결정질 셀룰로스, 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0259] 본원에 개시된 제약 조성물 및 투여 형태에서 사용하기에 적합한 충전제의 예는 활석, 탄산칼슘 (예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비 젤라틴화 전분 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 제약 조성물에서의 결합제 또는 충전제는 전형적으로 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.

[0260] 미세결정질 셀룰로스의 적합한 형태는 아비셀(AVICEL) PH 101, 아비셀 PH 103 아비셀 RC 581, 아비셀 PH 105 (에프엠씨 코포레이션, 아메리칸 비스코스 디비전, 아비셀 세일즈(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales) (펜실베니아주, 마우스 혹)로부터 이용가능함)로서 판매되는 물질 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 결합제는 아비셀 RC 581로서 판매되는 미세결정질 셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스 소듐의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저수분 부형제 또는 첨가제는 아비셀 PH 103™ 및 전분 1500 LM을 포함한다.

[0261] 봉해제는 수성 환경에 노출될 때 봉해되는 정제를 제공하기 위해 조성물에서 사용된다. 너무 많은 봉해제를 함유하는 정제는 저장시 봉해될 수 있는 반면, 너무 적게 함유하는 것은 목적하는 속도 또는 목적하는 조건 하에 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 유해하게 변경시킬 정도로 너무 많지도 너무 적지도 않은 충분한 양의 봉해제를 사용하여 고체 경구 투여 형태를 형성해야 한다. 사용되는 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 달라지고, 당업자는 이를 용이하게 인식할 수 있다. 전형적인 제약 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉해제, 특히 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 포함한다.

[0262] 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 봉해제는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴라크릴린 포타슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 예비 젤라틴화 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0263] 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일), 아연 스테아레이트, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 추가적 윤활제는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔 (메릴랜드주 볼티모어의 더블유. 알. 그레이스 캄파니(W.R. Grace Co.)에 의해 제조된 에어로실(AEROSIL) 200), 합성 실리카의 응고 에어로졸 (텍사스주 플라노의 테구사 캄파니(Degussa Co.)에 의해 시판됨), CAB O SIL (매사추세츠주 보스턴의 캐보트 캄파니(Cabot Co.)에 의해 판매되는 벌열성 이산화규소 제품) 및 그의 혼합물을 포함한다. 조금이라도 사용되는 경우, 전형적으로 윤활제는 이들이 혼입되는 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.

0264] 지연 방출 투여 형태

[0265] 활성 성분, 예컨대 본원에 제공된 화합물은 제어 방출 수단에 의해 또는 당업자에게 널리 공지된 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 및 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 및 6,699,500에 기재되어 있는 것을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니고; 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 이러한 투여 형태는 다양한 비율로 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위해, 예를 들어 히드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 젤, 투과성 막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 마이크로구체 또

는 그의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 저속 또는 제어 방출을 제공하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것을 포함하여 당업자에게 공지된 적합한 제어 방출 제제를, 본원에 제공된 활성 성분과 함께 사용하기 위해 용이하게 선택할 수 있다. 따라서, 제어 방출에 적합화된 정제, 캡슐, 젤캡 및 캐플릿과 같은 것이지만 이에 제한되는 것은 아닌 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태가 본원에 포함된다.

[0266] 모든 제어 방출 제약 제품은 그의 비-제어된 대응물에 의해 달성되는 것에 비해 약물 요법을 개선시키려는 공통 목표를 갖는다. 이상적으로, 의학적 치료에서의 최적으로 설계된 제어 방출 제제의 사용은 최소량의 시간 내에 상태를 치유 또는 제어하기 위해 최소의 약물을 물질을 사용하는 것을 특징으로 한다. 제어 방출 제제의 이점은 약물 활성의 연장, 투여 빈도의 감소, 및 대상체 순응도의 증가를 포함한다. 또한, 제어 방출 제제는 작용의 개시 시간 또는 다른 특징, 예컨대 약물의 혈중 수준에 영향을 미치는데 사용될 수 있고, 이에 따라 부작용(예를 들어, 유해 작용)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0267] 대부분의 제어 방출 제제는 초기에는 목적하는 치료 효과를 신속하게 생성하는 양의 약물(활성 성분)을 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 이 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지하기 위한 다른 양의 약물을 점차적으로 계속해서 방출하도록 설계된다. 신체 내에서 약물의 이러한 일정한 수준을 유지하기 위해, 약물은 신체로부터 대사 및 배출되는 약물의 양을 대체할 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어 방출은 pH, 온도, 효소, 물 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 다양한 조건들에 의해 자극될 수 있다.

[0268] 특정 실시양태에서, 약물은 정맥내 주입, 이식가능 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 다른 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서는, 펌프가 사용될 수 있다(문헌(Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)) 참조). 또 다른 실시양태에서는, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서는, 제어 방출 시스템이 숙련된 진료의에 의해 결정된 대상체의 적절한 부위에 위치되는데, 즉 이에 따라 단지 전신 용량의 일부만이 요구될 수 있다(예를 들어, 문헌(Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)) 참조). 다른 제어 방출 시스템은 랑거(Langer)에 의한 검토에서 논의된다(Science 249:1527-1533 (1990)). 활성 성분은 체액에 불용성인 외부 중합체 막, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐 클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체에 의해 둘러싸인 고체 내부 매트릭스, 예를 들어 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교 폴리비닐알콜 및 가교되고 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트 중에 분산될 수 있다. 이어서, 활성 성분은 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물 중 활성 성분의 백분율은 구체적인 그의 특성, 뿐만 아니라 대상체의 필요에 따라 크게 달라진다.

[0269] 비경구 투여 형태

[0270] 특정 실시양태에서, 비경구 투여 형태가 제공된다. 비경구 투여 형태는 피하, 정맥내(볼루스 주사 포함), 근육내 및 동맥내를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다양한 경로에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 그의 투여는 전형적으로 오염물에 대한 대상체의 자연 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여 형태는 전형적으로 멸균되거나 또는 대상체에 대한 투여 전에 멸균될 수 있다. 비경구 투여 형태의 예는 즉석 주사용 용액, 주사를 위해 제약상 허용되는 비히클 중에 용해 또는 혼탁시킬 준비가 된 건조 제품, 즉석 주사용 혼탁액, 및 에멀젼을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0271] 비경구 투여 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예는 주사용 수 USP; 수성 비히클, 예컨대 제한 없이 염화나트륨 주사, 링거 주사, 맥스트로스 주사, 맥스트로스 및 염화나트륨 주사 및 락테이트화 링거 주사; 수흔화성 비히클, 예컨대 제한 없이 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비-수성 비히클, 예컨대 제한 없이 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0272] 본원에 개시된 활성 성분 중 하나 이상의 용해도를 증가시키는 화합물이 또한 비경구 투여 형태에 혼입될 수 있다.
- [0273] 경피, 국소 & 점막 투여 형태
- [0274] 경피, 국소 및 점막 투여 형태가 또한 제공된다. 경피, 국소 및 점막 투여 형태는 안과용 용액, 스프레이, 에어로졸, 크림, 로션, 연고, 젤, 용액, 에멀젼, 혼탁액 또는 당업자에게 공지된 다른 형태를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th, 18th and 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 & 2000); 및 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985))을 참조한다. 구강 내 점막 조직을 치료하는데 적합한 투여 형태는 구강세정제로서 또는 경구 젤로서 제제화될 수 있다. 추가로, 경피 투여 형태는 "저장소 유형" 또는 "매트릭스 유형" 패치를 포함하며, 이는 피부에 적용시켜 목적하는 양의 활성 성분의 침투를 허용하는 특정 기간 동안 지닐 수 있다.
- [0275] 본원에 포함되는 경피, 국소 및 점막 투여 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 부형제 (예를 들어, 담체 및 희석제) 및 다른 물질은 제약 업계의 당업자에게 널리 공지되어 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용될 특정한 조직에 따라 달라진다. 이러한 사실을 고려할 때, 전형적인 부형제는 비독성이고 제약상 허용되는, 로션, 텅크제, 크림, 에멀젼, 젤 또는 연고를 형성하는 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3 디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 미네랄 오일 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 보습제 또는 함습제가 또한 원하는 경우에 제약 조성물 및 투여 형태에 첨가될 수 있다. 이러한 추가적 성분의 예는 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th, 18th and 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 & 2000))을 참조한다.
- [0276] 치료할 특정 조직에 따라, 제공된 활성 성분으로의 치료 전에, 그와 함께, 또는 그 이후에 추가의 성분이 사용될 수 있다. 예를 들어, 침투 증진제는 활성 성분을 조직으로 전달하는 것을 보조하는데 사용될 수 있다. 적합한 침투 증진제는 아세톤; 다양한 알콜, 예컨대 에탄올, 올레일 및 테트라히드로푸릴; 알킬 술폴시드, 예컨대 디메틸 술폴시드; 디메틸 아세트아미드; 디메틸 포름아미드; 폴리에틸렌 글리콜; 피롤리돈, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 콜리돈 등급 (포비돈, 폴리비돈); 우레아; 및 다양한 수용성 또는 불용성 당 에스테르, 예컨대 트윈 (Tween) 80 (폴리소르베이트 80) 및 스팬(Span) 60 (소르비坦 모노스테아레이트)을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0277] 제약 조성물 또는 투여 형태의, 또는 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용되는 조직의 pH가 또한 하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선시키기 위해 조정될 수 있다. 유사하게, 용매 담체의 극성, 그의 이온 강도 또는 장성이 전달을 개선시키기 위해 조정될 수 있다. 화합물, 예컨대 스테아레이트가 또한 제약 조성물 또는 투여 형태에 첨가되어 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친지성을 유리하게 변경시킴으로써 전달을 개선시킬 수 있다. 이와 관련하여, 스테아레이트는 제제를 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 및 전달 증진제 또는 침투 증진제로서의 역할을 할 수 있다. 활성 성분의 다양한 염, 수화물 또는 용매화물이 생성된 조성물의 특성을 추가로 조정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0278] 투여량 및 단위 투여 형태
- [0279] 인간 치료제에서, 의사는 예방적 또는 치유적 치료에 따라, 그리고 치료할 대상체의 연령, 체중, 감염 단계 및 다른 특이적 요인에 따라 가장 적절한 것으로 판단되는 약량학을 결정할 것이다. 특정 실시양태에서, 용량은 성인에 대하여 1일당 약 1 내지 약 1000 mg, 또는 성인에 대하여 1일당 약 5 내지 약 250 mg 또는 1일당 약 10 내지 50 mg이다. 특정 실시양태에서, 용량은 성인에 대하여 1일당 약 5 내지 약 400 mg 또는 1일당 25 내지 200 mg이다. 특정 실시양태에서, 1일당 약 50 내지 약 500 mg의 선량률이 또한 고려된다.
- [0280] 추가 측면에서, HCV 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HCV 감염을 치료하거나 또는 예방하는 방법이 제공된다. 장애 또는 그의 하나 이상의 증상의 예방 또는 치료에서 유효할 화합물 또는 조성물의 양은 질환 또는 상태의 특성 및 중증도, 및 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 빈도 및 투여량 또한 투여되는 특정 요법 (예를 들어, 치료제 또는 예방제), 장애, 질환 또는 상태의 중증도, 투여 경로, 뿐만 아니라 대상체의 연령, 신체, 체중, 반응 및 과거 병력에 따른 각각의 대상체에 특이적인 요인에 따라 달라질 것이다. 유효 용량은 시험

관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

[0281] 특정 실시양태에서, 조성물의 예시적인 용량은 대상체 또는 샘플 중량의 킬로그램당 활성 화합물의 밀리그램 또는 마이크로그램 양을 포함한다 (예를 들어, 킬로그램당 약 10 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 50 밀리그램, 킬로그램당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 25 밀리그램, 또는 킬로그램당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 10 밀리그램). 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물에 대하여 대상체에 투여되는 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로 하여, 대상체 체중의 0.140 mg/kg 내지 3 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 대상체에 투여되는 투여량은 대상체 체중의 0.20 mg/kg 내지 2.00 mg/kg 또는 대상체 체중의 0.30 mg/kg 내지 1.50 mg/kg이다.

[0282] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 상태에 대한 본원에 제공된 조성물의 권장 1일 용량 범위는 1일 1회 단일 용량으로서 또는 하루에 걸친 분할 용량으로서 주어진 1일당 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 1일 용량은 동등하게 분할된 용량으로 매일 2회 투여된다. 특정 실시양태에서, 1일 용량 범위는 1일당 약 10 mg 내지 약 200 mg, 다른 실시양태에서는 1일당 약 10 mg 내지 약 150 mg, 추가 실시양태에서는 1일당 약 25 내지 약 100 mg이어야 한다. 일부 경우에, 본원에 개시된 범위 외의 활성 성분의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있고, 이는 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 대상체 반응과 관련하여 어떻게 및 언제 요법을 중단, 조정 또는 종결할지에 대해서는 임상의 또는 치료 의사가 인지할 것임을 알아야 한다.

[0283] 다양한 질환 및 상태에 대한 다양한 치료 유효량이 적용가능할 수 있고, 이는 당업자에게 용이하게 공지되어 있을 것이다. 유사하게, 이러한 장애를 예방, 관리, 치료 또는 개선하기에 충분하지만, 본원에 제공된 조성물과 관련된 부작용을 야기하기에는 불충분하거나 또는 감소시키기에 충분한 양이 또한 본원에 기재된 투여량 양 및 용량 빈도 스케줄에 의해 포함된다. 추가로, 본원에 제공된 조성물의 다중 투여량이 대상체에 투여되는 경우, 모든 투여량이 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 대상체에 투여되는 투여량은 조성물의 예방적 또는 치료적 효과를 개선시키기 위해 증가될 수 있거나, 또는 특정 대상체가 경험하고 있는 하나 이상의 부작용을 감소시키기 위해 감소될 수 있다.

[0284] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물의 투여량은 대상체에서 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 개선하기 위하여 투여되는 활성 화합물의 중량을 기준으로 하여, 대상체 체중의 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg 또는 그 초과이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에서 장애 또는 그의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 개선하기 위하여 투여되는 조성물 또는 본원에 제공된 조성물의 투여량은 0.1 mg 내지 200 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 7.5 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 mg 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 mg 내지 15 mg, 0.25 mg 내지 12 mg, 0.25 mg 내지 10 mg, 0.25 mg 내지 7.5 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 7.5 mg, 1 mg 내지 5 mg, 또는 1 mg 내지 2.5 mg의 단위 용량이다.

[0285] 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 하나 이상의 부하 용량으로 개시된다음, 하나 이상의 유지 용량으로 이어질 수 있다. 이러한 실시양태에서, 부하 용량은, 예를 들어 1일 내지 5주 동안 1일당 약 60 내지 약 400 mg, 또는 1일당 약 100 내지 약 200 mg 일 수 있다. 부하 용량은 하나 이상의 유지 용량으로 이어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 유지 용량은 독립적으로 1일당 약 10 mg 내지 약 200 mg, 1일당 약 25 mg 내지 약 150 mg, 또는 1일당 약 25 내지 약 80 mg이다. 유지 용량은 매일 투여될 수 있고, 단일 용량으로서 또는 분할 용량으로서 투여될 수 있다.

[0286] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 용량은 대상체의 혈액 또는 혈청 중 활성 성분의 정상-상태 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 정상-상태 농도는 당업자가 이용가능한 기술에 따른 측정에 의해 결정될 수 있거나, 또는 키, 체중 및 연령과 같은 대상체의 물리적 특징에 기반할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 300 내지 약 4000 ng/mL, 약 400 내지 약 1600 ng/mL 또는 약 600 내지 약 1200 ng/mL의 대상체의 혈액 또는 혈청 중 정상-상태 농도를 달성하기에 충분한 양의 본원에 제공된 화합물 또는 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 부하 용량은 1 내지 5일 동안 약 1200 내지 약 8000 ng/mL 또는 약 2000 내지 약 4000 ng/mL의 정상-상태 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 유지 용량은 약 300 내지 약 4000 ng/mL, 약 400 내지 약 1600 ng/mL 또는 약 600 내지 약 1200 ng/mL의 대상체의 혈액 또는 혈청 중 정상-상태 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다.

[0287] 특정 실시양태에서, 동일한 조성물의 투여가 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월의 간격을 둘 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 예방제 또는

치료제의 투여가 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월의 간격을 둘 수 있다.

[0288] 특정 측면에서, 투여에 적합한 형태로 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 단위 투여량이 본원에 제공된다. 이러한 형태는 본원에 상세하게 기재된다. 특정 실시양태에서, 단위 투여량은 1 내지 1000 mg, 5 내지 250 mg 또는 10 내지 50 mg의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단위 투여량은 약 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 또는 1000 mg의 활성 성분을 포함한다. 이러한 단위 투여량은 당업자에게 친숙한 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0289] 제2 작용제의 투여량이 본원에 제공된 조합 요법에 사용될 것이다. 특정 실시양태에서, HCV 감염을 예방 또는 치료하기 위해 사용되었거나 또는 현재 사용되고 있는 것보다 적은 투여량이 본원에 제공된 조합 요법에서 사용된다. 제2 작용제의 권장 투여량은 당업자의 지식으로부터 획득될 수 있다. 임상 용도로 승인된 제2 작용제에 대하여, 권장 투여량은, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로서 포함되는 문헌 (Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9th Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ)에 기재되어 있다.

[0290] 다양한 실시양태에서, 요법 (예를 들어, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제)은 5분 미만 간격으로, 30분 미만 간격으로, 1시간 간격으로, 약 1시간 간격으로, 약 1 내지 약 2시간 간격으로, 약 2시간 내지 약 3시간 간격으로, 약 3시간 내지 약 4시간 간격으로, 약 4시간 내지 약 5시간 간격으로, 약 5시간 내지 약 6시간 간격으로, 약 6시간 내지 약 7시간 간격으로, 약 7시간 내지 약 8시간 간격으로, 약 8시간 내지 약 9시간 간격으로, 약 9시간 내지 약 10시간 간격으로, 약 10시간 내지 약 11시간 간격으로, 약 11시간 내지 약 12시간 간격으로, 약 12시간 내지 18시간 간격으로, 18시간 내지 24시간 간격으로, 24시간 내지 36시간 간격으로, 36시간 내지 48시간 간격으로, 48시간 내지 52시간 간격으로, 52시간 내지 60시간 간격으로, 60시간 내지 72시간 간격으로, 72시간 내지 84시간 간격으로, 84시간 내지 96시간 간격으로, 또는 96시간 내지 120시간 간격으로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 요법은 24시간 이하 간격, 또는 48시간 이하 간격으로 투여된다. 특정 실시양태에서는, 2종 이상의 요법이 동일한 환자 방문시에 투여된다. 다른 실시양태에서는, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제가 공동으로 투여된다.

[0291] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제는 약 2 내지 4일 간격으로, 약 4 내지 6일 간격으로, 약 1주 간격으로, 약 1 내지 2주 간격으로, 또는 2주를 초과하는 간격으로 투여된다.

[0292] 특정 실시양태에서, 동일한 작용제의 투여가 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월의 간격을 둘 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 작용제의 투여가 반복될 수 있고, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월의 간격을 둘 수 있다.

[0293] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제는 본원에 제공된 화합물이 다른 작용제와 함께 작용하여 그들이 달리 투여된 경우보다 증가된 이익을 제공하도록 하는 순서 및 시간 간격으로 환자, 예를 들어 인간과 같은 포유동물에 투여된다. 예를 들어, 제2 활성제는 동시에, 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있으나; 동시에 투여되지 않는 경우, 그것은 목적하는 치료 또는 예방 효과를 제공하기에 충분히 근접한 시간에 투여되어야 한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물 및 제2 활성제는 중첩되는 시간에 그들의 효과를 발휘한다. 각각의 제2 활성제는 임의의 적절한 형태로 임의의 적합한 경로에 의해 개별적으로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 제2 활성제의 투여 전에, 공동으로, 또는 후에 투여된다.

[0294] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 주기 요법은 일정 기간 동안 제1 작용제 (예를 들어, 제1 예방제 또는 치료제)를 투여한 다음, 일정 기간 동안 제2 작용제 및/또는 제3 작용제 (예를 들어, 제2 및/또는 제3 예방제 또는 치료제)를 투여하고, 이 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 주기 요법은 요법 중 하나 이상에 대한 내성의 발달을 감소시키고/거나, 요법 중 하나의 부작용을 피하거나 또는 감소시키고/거나 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

[0295] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 활성제는 약 3주 미만의 주기로, 약 2주마다 1회씩, 약 10일마다 1회씩, 또는 약 1주마다 1회씩 투여된다. 1 주기는 주기마다 약 90분, 주기마다 약 1시간, 주기마다 약 45분에 걸친 주입에 의한 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제의 투여를 포함할 수 있다. 각각의 주기는 적어

도 1주의 휴지기, 적어도 2주의 휴지기, 적어도 3주의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 12 주기, 보다 전형적으로 약 2 내지 약 10 주기, 보다 전형적으로 약 2 내지 약 8 주기이다.

[0296] 다른 실시양태에서, 치료 과정은 환자에 공동으로 투여되는데, 즉 본원에 제공된 화합물이 제2 작용제와 함께 작용할 수 있도록 하는 시간 간격 내에 제2 활성제의 개별적 용량이 별도로 투여된다. 예를 들어, 한 성분은 2 주마다 1회씩 또는 3주마다 1회씩 투여될 수 있는 다른 성분과 함께 1주당 1회 투여될 수 있다. 즉, 투여 요법은 치료제가 동시에 또는 동일자에 투여되지 않는 경우에도 공동으로 수행된다.

[0297] 제2 작용제는 본원에 제공된 화합물과 상가적으로 또는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 동일한 제약 조성을 내에서 하나 이상의 제2 작용제와 공동으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 별도의 제약 조성을 내에서 하나 이상의 제2 작용제와 공동으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 제2 작용제의 투여 전 또는 후에 투여된다. 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제가 동일하거나 또는 상이한 투여 경로, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여되는 것이 또한 고려된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 독성을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 유해 부작용을 잠재적으로 생성하는 제2 활성제와 공동으로 투여되는 경우, 제2 작용제는 유리하게는 유해 부작용을 도출하는 역치 미만에 속하는 용량으로 투여될 수 있다.

키트

[0299] 간 장애, 예컨대 HCV 감염의 치료 방법에 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다. 키트는 본원에 제공된 화합물 또는 조성을, 제2 작용제 또는 조성을, 및 장애를 치료하기 위한 용법과 관련하여 의료인에게 정보를 제공하는 지침서를 포함할 수 있다. 지침서는 인쇄된 형태로, 또는 플로피 디스크, CD 또는 DVD와 같은 전자 매체의 형태로, 또는 이러한 지침서를 획득할 수 있는 웹사이트 주소의 형태로 제공될 수 있다. 본원에 제공된 화합물 또는 조성을 또는 제2 작용제 또는 조성을의 단위 용량은, 대상체에 투여될 때 적어도 1일 동안 대상체에서 치료적 또는 예방적으로 유효한 화합물 또는 조성을의 혈장 수준이 유지될 수 있도록 하는 투여량을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 조성을 멸균 수성 제약 조성을 또는 건조 분말 (예를 들어, 동결건조) 조성을로서 포함될 수 있다.

[0300] 일부 실시양태에서, 적합한 포장이 제공된다. 본원에 사용된 "포장"은 시스템에서 통상적으로 사용되며 대상체에 투여하기에 적합한 본원에 제공된 화합물 및/또는 제2 작용제를 고정된 한계 내에서 유지할 수 있는 고체 매트릭스 또는 물질을 포함한다. 이러한 물질은 유리 및 플라스틱 (예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 및 폴리카르보네이트) 병, 바이알, 종이, 플라스틱 및 플라스틱-호일 적층 외피 등을 포함한다. e-빔 멸균 기술이 사용되는 경우, 포장은 내용물의 멸균을 허용하기에 충분히 낮은 밀도를 가져야 한다.

사용 방법

[0302] 특정 실시양태에서, 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는, 플라비비리다에에 감염된 숙주의 치료 및/또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 HCV 감염을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 방법은 HCV 감염의 치료 또는 예방에 유효한 제2 작용제와 조합한 감염의 치료 또는 예방에 유효한 화합물의 양을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 화합물일 수 있고, 제2 작용제는 당업계 또는 본원에 기재된 임의의 제2 작용제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 본원의 다른 곳에서 기재된 바와 같은 제약 조성을 또는 투여 형태의 형태이다.

[0303] 치료할 수 있는 플라비비리다에는 문헌 (Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 31, 1996)에서 일반적으로 논의된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 플라비비리다에는 HCV이다. 본 발명의 대안적 실시양태에서, 플라비비리다에는 플라비바이러스 또는 페스티바이러스이다. 구체적인 플라비바이러스는 제한 없이 아브세타로브, 알푸이, 아포이, 아로아, 바가자, 반지, 보우보위, 부수쿠아라, 카시파코레, 카레이 아일랜드, 다카르 바트, 뎅기 1, 뎅기 2, 뎅기 3, 뎅기 4, 옛지 힐, 엔테베 바트, 가제츠 굴리, 한잘로바, 하이프르, 일헤우스, 이스라엘 터키 수막뇌염, 일본 뇌염, 주그라, 주티아파, 카답, 카르시, 케도우고우, 코코베라, 코우탕고, 쿰린지, 쿤진, 키아사누르 삼림병, 랑가트, 도약병, 미아반, 모독, 몬타나 미오티스 백질뇌염, 머레이 벨리 뇌염, 나란잘, 네기시, 엔타야, 움스크 출혈열, 프놈-펜 바트, 포와싼, 리오 브라보, 로시오, 로얄 팜, 러시아 봄-여름 뇌염, 사보야, 세인트 루이스 뇌염, 살 비에자, 산 페를리타, 사우마레즈 리프, 셉픽, 소콜룩, 스폰드웨니, 스트랫포드, 템부수, 틀레니, 우간다 에스, 우수투, 웨셀스브론, 웨스트 나일, 야운데, 황열, 요코세 및 지카를 포함한다.

- [0304] 치료할 수 있는 폐스티바이러스는 문헌 (Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 33, 1996)에서 일반적으로 논의된다. 구체적인 폐스티바이러스는 제한 없이 소 바이러스성 설사 바이러스 ("BVDV"), 전형적 돼지 열 바이러스 ("CSFV", 돼지 콜레라 바이러스로도 불림) 및 보더병 바이러스 ("BDV")를 포함한다.
- [0305] 특정 실시양태에서, 대상체는 HCV에 감염되었거나 또는 감염될 위험이 있는 임의의 대상체일 수 있다. 감염 또는 감염 위험은 당업계의 진료의에 의해 적합한 것으로 간주되는 임의의 기술에 따라 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HCV에 감염된 인간이다.
- [0306] 특정 실시양태에서, 대상체는 HCV 감염에 대한 요법 또는 예방을 받은 적이 없다. 추가 실시양태에서, 대상체는 이전에 HCV 감염에 대한 요법 또는 예방을 받은 적이 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 대상체는 HCV 요법에 대해 반응하지 않았다. 특정 실시양태에서, 대상체는 요법을 받았지만 바이러스 감염 또는 그의 하나 이상의 증상을 지속적으로 앓고 있는 대상체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 요법을 받았지만 지속적인 바이러스 반응을 달성하는데 실패한 대상체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 HCV 감염에 대한 요법을 받았지만, 예를 들어 요법 12주 후에 HCV RNA 수준에서 $2 \log_{10}$ 저하를 나타내는데 실패했다. 요법 12주 후에 혈청 HCV RNA에서 $2 \log_{10}$ 초과의 감소를 나타내지 못한 대상체는 97-100%의 비반응 가능성을 갖는 것으로 여겨진다.
- [0307] 특정 실시양태에서, 대상체는 요법과 연관된 하나 이상의 유해 사례 때문에 HCV 요법을 중단한 대상체이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 현행 요법이 지시되지 않은 대상체다. 예를 들어, HCV에 대한 특정 요법은 신경정신병적 사례와 연관된다. 인터페론 (IFN)-알파 플러스 리바비린은 높은 비율의 우울증과 연관된다. 우울 증상은 수많은 의학적 장애에서 보다 나쁜 결과와 연결되어 있다. 자살, 자살 및 살인 관념, 우울증, 약물 중독/과다복용의 재발 및 공격성 행동을 비롯한, 생명을 위협하거나 또는 치명적인 신경정신병적 사례가 이전에 정신 장애가 있었던 대상체 및 없었던 대상체에서 HCV 요법 동안 발생하였다. 인터페론-유발 우울증은, 특히 정신 장애를 앓는 대상체에 대하여 만성 C형 간염의 치료에 대한 제한요소이다. 정신 부작용은 인터페론 요법에 있어서 흔하고, HCV 감염에 대한 현행 요법 중단 중 약 10% 내지 20%의 원인이 된다.
- [0308] 따라서, 신경정신병적 사례, 예컨대 우울증의 위험으로 현행 HCV 요법으로의 치료를 금하는 대상체에서 HCV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 신경정신병적 사례, 예컨대 우울증 또는 그의 위험이 현행 HCV 요법으로의 치료의 중단을 지시하는 대상체에서 HCV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 신경정신병적 사례, 예컨대 우울증 또는 그의 위험이 현행 HCV 요법의 용량 감소를 지시하는 대상체에서 HCV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 추가로 제공된다.
- [0309] 현행 요법은 또한, 인터페론 또는 리바비린 또는 둘 다, 또는 인터페론 또는 리바비린의 투여를 위한 제약 제품의 임의의 다른 성분에 대해 과민성인 대상체에서 금해진다. 현행 요법은 혈색소병증 (예를 들어, 중증성 지중해빈혈, 겸상 적혈구성 빈혈)을 앓는 대상체, 및 현행 요법의 혈액학적 부작용의 위험이 있는 다른 대상체에서는 지시되지 않는다. 통상적인 혈액학적 부작용은 골수 억제, 호중구감소증 및 혈소판감소증을 포함한다. 또한, 리바비린은 적혈구에 독성이고, 용혈과 연관된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 인터페론 또는 리바비린 또는 둘 다에 과민성인 대상체, 혈색소병증을 앓는 대상체, 예를 들어 중증성 지중해빈혈 대상체 및 겸상 적혈구성 빈혈 대상체, 및 현행 요법의 혈액학적 부작용의 위험이 있는 다른 대상체에서 HCV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0310] 특정 실시양태에서, 대상체는 HCV 요법을 받은 적이 있고, 본원에 제공된 방법의 투여 전에 그 요법을 중단하였다. 추가 실시양태에서, 대상체는 요법을 받은 적이 있고, 본원에 제공된 방법의 투여와 함께 그 요법을 계속 받는다. 방법은 당업자의 판단에 따라 HBC 및/또는 HCV에 대한 다른 요법과 공-투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 또는 조성물은 감소된 용량의 HBC 및/또는 HCV에 대한 다른 요법과 공-투여될 수 있다.
- [0311] 특정 실시양태에서, 인터페론으로의 치료에 불응성인 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 대상체는 인터페론, 인터페론 α , PEG화 인터페론 α , 인터페론 플러스 리바비린, 인터페론 α 플러스 리바비린 및 PEG화 인터페론 α 플러스 리바비린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제로의 치료에 반응하는데 실패한 대상체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인터페론, 인터페론 α , PEG화 인터페론 α , 인터페론 플러스 리바비린, 인터페론 α 플러스 리바비린 및 PEG화 인터페론 α 플러스 리바비린으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제로의 치료에 불량하게 반응한 대상체일 수 있다. 리바비린,

예컨대 타리바비린의 전구약물 형태가 또한 사용될 수 있다.

[0312] 특정 실시양태에서, 대상체는 HIV와 HCV의 동시감염을 앓고 있거나, 또는 그 위험이 있다. 예를 들어, 미국에서 HIV 대상체의 30%는 HCV와 동시감염되었고, 증거는 HIV에 감염된 사람들이 훨씬 더 신속한 그의 C형 간염 감염 과정을 겪음을 나타낸다. 문헌 (Maier and Wu, 2002, World J Gastroenterol 8:577-57). 본원에 제공된 방법은 이러한 대상체에서 HCV 감염을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 이러한 대상체에서의 HCV 제거는 말기-단계 간 질환으로 인한 사망률을 낮출 것으로 여겨진다. 실제로, 진행성 간 질환의 위험은 중증 AIDS-규정 면역결핍을 앓지 않는 대상체에서보다 앓는 대상체에서 높다. 예를 들어, 문헌 (Lesens et al., 1999, J Infect Dis 179:1254-1258)을 참조한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 HIV 대상체에서 HIV를 억제하는 것으로 나타났다. 따라서, 특정 실시양태에서, HIV 감염 및 HCV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HIV 감염 및 HCV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0313] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 간 이식 후에 대상체에 투여된다. C형 간염은 미국에서 간 이식의 주요 원인이고, 간 이식을 받은 많은 대상체는 이식 후에 HCV 양성으로 여전히 남아있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물로 이러한 재발성 HCV 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 재발성 HCV 감염을 예방하기 위해, 간 이식 전, 동안 또는 후에 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0314] 검정 방법

[0315] 화합물은 당업자에게 공지된 임의의 검정에 따라 HCV 활성에 대해 검정될 수 있다.

[0316] 또한, 화합물은 당업자에게 공지된 임의의 검정에 따라 대상체의 간 세포에서의 측적에 대해 검정될 수 있다. 특정 실시양태에서는, 화합물을 대상체에 투여할 수 있고, 대상체의 간 세포를 화합물 또는 그의 유도체, 예를 들어 그의 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 포스페이트 또는 뉴클레오시드 트리포스페이트 유도체에 대해 검정할 수 있다.

[0317] 특정 실시양태에서는, 2'-클로로 뉴클레오시드 유사체 화합물을 생체내 또는 시험관내에서 세포, 예컨대 간 세포에 투여하고, 세포에서의 화합물의 전달 및 삼인산화를 나타내는 세포내 전달된 뉴클레오시드 트리포스페이트의 수준을 측정한다. 세포내 뉴클레오시드 트리포스페이트의 수준은 당업계에 공지된 분석 기술을 사용하여 측정할 수 있다. ddATP를 검출하는 방법이 하기 본원에 예로서 기재되지만, 다른 뉴클레오시드 트리포스페이트는 적절한 대조군, 보정 샘플 및 검정 기술을 사용하여 용이하게 검출할 수 있다.

[0318] 특정 실시양태에서는, ddATP 농도를 대조 샘플로부터 제조한 보정 표준과의 비교에 의해 샘플 중에서 측정한다. 샘플 중의 ddATP 농도는 분석 방법, 예컨대 HPLC LC MS를 사용하여 측정할 수 있다. 특정 실시양태에서는, 시험 샘플을 기지 농도의 ddATP로 생성한 보정 곡선과 비교함으로써 샘플의 농도를 획득한다.

[0319] 특정 실시양태에서는, 샘플을 분석 전에 염 (Na^+ , K^+ 등)과 같은 불순물을 제거하기 위해 조작한다. 특정 실시양태에서, 정량화의 하한치는 특히 감소된 염이 존재하는 간세포 세포 추출물에 대해 $\sim 0.2 \text{ pmol / mL}$ 이다.

[0320] 특정 실시양태에서, 방법은, 예를 들어 배양된 간세포 및 HepG2 세포에서 세포 백만개당 1 - 10,000 pmol 수준으로 형성된 트리포스페이트 뉴클레오티드를 성공적으로 측정하는 것을 협용한다.

[0321] 제2 치료제

[0322] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 간 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 장애, 예컨대 HCV 감염의 치료에 유효한 제2 작용제의 추가적 투여를 포함하는, 간 장애의 치료 방법에 유용하다. 제2 작용제는 현재 FDA에 의해 승인된 것들을 포함하여, 장애의 치료에 유효한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 작용제일 수 있다.

[0323] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 1종의 제2 작용제와 조합하여 투여된다. 추가 실시양태에서, 제2 작용제는 2종의 제2 작용제와 조합하여 투여된다. 보다 추가적인 실시양태에서, 제2 작용제는 2종 이상의 제2 작용제와 조합하여 투여된다.

[0324] 본원에 사용된 용어 "조합하여"는 1종 초파의 요법 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 용어 "조합하여"의 사용은 장애를 앓는 대상체에 요법 (예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제, 예컨대 본원에 제공된 화합물)은 제2 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 전에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 그

와 동시에, 또는 그 후에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후) 장애를 앓는 대상체에 투여될 수 있다.

[0325] 본원에 사용된 용어 "상승작용적"은 요법의 상가적 효과보다 효과적인, 본원에 제공된 화합물, 및 장애를 예방, 관리 또는 치료하는데 사용되어 왔거나 또는 현재 사용되고 있는 또 다른 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 조합을 포함한다. 요법의 조합 (예를 들어, 예방제 또는 치료제의 조합)의 상승작용 효과는 장애를 앓는 대상체에 대해 1종 이상의 요법을 보다 낮은 투여량으로 및/또는 상기 요법을 보다 적은 투여 빈도로 사용하는 것을 허용한다. 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)을 보다 낮은 투여량으로 이용하고/거나 상기 요법을 보다 덜 빈번하게 투여하도록 하는 능력은 장애의 예방 또는 치료에서 상기 요법의 효능을 감소시키지 않고 대상체에서 상기 요법의 투여와 연관된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승작용 효과는 장애의 예방 또는 치료에서 작용제의 개선된 효능을 유발할 수 있다. 최종적으로, 요법의 조합 (예를 들어, 예방제 또는 치료제의 조합)의 상승작용 효과는 어느 하나의 요법 단독의 사용과 연관된 유해하거나 또는 원치않는 부작용을 피하게 하거나 또는 감소시킬 수 있다.

[0326] 본원에 제공된 활성 화합물은 또 다른 치료제, 특히 항-HCV 작용제와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 조합 요법에서는 유효 투여량의 2종 이상의 작용제가 함께 투여되는 반면, 교대 또는 순차적-단계 요법에서는 유효 투여량의 각각의 작용제가 연속적으로 또는 순차적으로 투여된다. 주어진 투여량은 약물의 흡수, 불활성화 및 배출 속도 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인에 따라 달라질 것이다. 투여량 값은 또한 완화시킬 상태의 중증도에 따라 달라질 것임을 알아야 한다. 추가로, 임의의 특정 대상체에 대해, 구체적인 투여 요법 및 스케줄은 개별적 필요 및 조성물의 투여를 관리하거나 또는 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 특정 실시양태에서, 항-HCV (또는 항-페스티바이러스 또는 항-플라비바이러스) 화합물은 10-15 μM 의 EC₅₀을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 1-5 μM 미만이 바람직하다.

[0327] 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 HCV의 약물-내성 변이체가 항바이러스제로의 장기간 치료 후에 나타날 수 있음이 인지되어 있다. 약물 내성은 가장 전형적으로는 바이러스 복제에 사용된 효소를 코딩하는 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 바이러스 감염에 대한 약물의 효능은 화합물을 주요 약물에 의해 유발되는 것과는 상이한 돌연변이를 유도하는 제2 및 어쩌면 제3 항바이러스 화합물과 조합하여 또는 교대로 투여함으로써 연장, 증가 또는 복구될 수 있다. 대안적으로, 약물의 약동학, 생체분포 또는 다른 파라미터가 이러한 조합 또는 대체 요법에 의해 변경될 수 있다. 일반적으로, 조합 요법이 바이러스에 대한 다중 동시 스트레스를 유도하기 때문에 대체 요법에 비해 전형적으로 바람직하다.

[0328] 발명의 배경에 기재된 바이러스 치료 중 임의의 것을 본 명세서에 기재된 화합물과 조합하여 또는 교대로 사용 할 수 있다. 제2 작용제의 비제한적 예는 하기를 포함한다:

[0329] HCV 프로테아제 억제제: 예는 메디비르(Medivir) HCV 프로테아제 억제제 (HCV-PI 또는 TMC435) (메디비르/티보텍(Tibotec)); MK-7009 (머크(Merck)), RG7227 (ITMN-191) (로슈(Roche)/파마셋(Pharmasset)/인터뮨(InterMune)), 보세프레비르 (SCH 503034) (쉐링(Schering)), SCH 446211 (쉐링), 날라프레비르 SCH900518 (쉐링/머크), ABT-450 (애보트(Abbott)/에난타(Enanta)), ACH-1625 (아킬리온(Achillion)), BI 201335 (베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim)), PHX1766 (페노믹스(Phenomix)), VX-500 (버텍스(Vertex)) 및 텔라프레비르 (VX-950) (버텍스)를 포함한다. 프로테아제 억제제의 추가의 예는 알파케토아미드 및 히드라지노우레아를 비롯한 기질-기반 NS3 프로테아제 억제제 (애트우드(Attwood) 등, 항바이러스 웹티드 유도체, PCT WO 98/22496, 1998; 애트우드 등, 문헌 (Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273); 애트우드 등, 항바이러스제로서의 아미노산 유도체의 제조 및 용도, 독일 특히 공개 DE 19914474; 텅(Tung) 등, 세린 프로테아제, 특히 C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 억제제, PCT WO 98/17679), 및 보론산 또는 포스포네이트와 같은 친전자체에서 종결하는 억제제 (리나스-브루넷(Llinas-Brunet) 등, C형 간염 억제제 웹티드 유사체, PCT WO 99/07734); RD3-4082 및 RD3-4078 (전자는 아미드 상에서 14개 탄소 쇄로 치환되고, 후자는 파라-페녹시페닐 기를 프로세싱함)을 비롯한 비-기질-기반 NS3 프로테아제 억제제, 예컨대 2,4,6-트리히드록시-3-니트로-벤즈아미드 유도체 (Sudo K. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K. et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186); 및 HCV 프로테아제 억제제인 페난트렌퀴논 Sch 68631 (Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996)을 포함한다.

[0330] 진균 페니실리움 그리세오후름(Penicillium griseofulvum)으로부터 단리된 SCH 351633은 프로테아제 억제제로서 확인되었다 (Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952). 거머리로부터 단리

된 에글린 c는 여러 세린 프로테아제, 예컨대 에스. 그리세우스(*S. griseus*) 프로테아제 A 및 B, α-카모트립신, 키마제 및 서브틸리신의 강력한 억제제이다. (Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997).

[0331]

HCV의 치료를 위한 프로테아제 억제제를 개시하는 미국 특허는, 예를 들어 HCV 엔도펩티다제 2를 억제하기 위한 시스테인 프로테아제 억제제의 부류를 개시한 미국 특허 번호 6,004,933 (스프루스(Spruce) 등); C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 합성 억제제를 개시한 미국 특허 번호 5,990,276 (장(Zhang) 등); 미국 특허 번호 5,538,865 (레예스(Reyes) 등); WO 02/008251 (코르바스 인터내셔널, 인크.(Corvas International, Inc.)), 및 US7,169,760, US2005/176648, WO 02/08187 및 WO 02/008256 (쉐링 코포레이션(Schering Corporation))을 포함한다. HCV 억제제 트리펩티드는 미국 특허 번호 6,534,523, 6,410,531 및 6,420,380 (베링거 잉겔하임) 및 WO 02/060926 (브리스톨 마이어스 스냅)에 개시되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서의 디아릴 펩티드는 WO 02/48172 및 US 6,911,428 (쉐링 코포레이션)에 개시되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서의 이미다졸리디논은 WO 02/08198 및 US 6,838,475 (쉐링 코포레이션) 및 WO 02/48157 및 US 6,727,366 (브리스톨 마이어스 스냅)에 개시되어 있다. WO 98/17679 및 US 6,265,380 (버텍스 파마슈티칼스) 및 WO 02/48116 및 US 6,653,295 (브리스톨 마이어스 스냅) 또한 HCV 프로테아제 억제제를 개시한다. HCV 세린 프로테아제 억제제의 추가의 예는 US 6,872,805 (브리스톨-마이어스 스냅); WO 2006000085 (베링거 잉겔하임); US 7,208,600 (버텍스); US 2006/0046956 (쉐링-플라우(Schering-Plough)); WO 2007/001406 (키론(Chiron)); US 2005/0153877; WO 2006/119061 (머크); WO 00/09543 (베링거 잉겔하임), US 6,323,180 (베링거 잉겔하임) WO 03/064456 (베링거 잉겔하임), US 6,642,204 (베링거 잉겔하임), WO 03/064416 (베링거 잉겔하임), US 7,091,184 (베링거 잉겔하임), WO 03/053349 (브리스톨-마이어스 스냅), US 6,867,185, WO 03/099316 (브리스톨-마이어스 스냅), US 6,869,964, WO 03/099274 (브리스톨-마이어스 스냅), US 6,995,174, WO 2004/032827 (브리스톨-마이어스 스냅), US 7,041,698, WO 2004/043339 및 US 6,878,722 (브리스톨-마이어스 스냅)에 제공되어 있다.

[0332]

NS3/4A 융합 단백질 및 NS5A/5B 기질을 사용한 역상 HPLC 검정에서 관련된 억제를 나타낸 티아졸리딘 유도체 (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), 특히 화합물 RD-1-6250 (알킬 장쇄로 치환된 융합 신나모일 모이어티 보유), RD4 6205 및 RD4 6193;

[0333]

문현 (N. et al., *J. EBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. et al., *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246)에서 확인된 티아졸리딘 및 벤즈아닐라이드;

[0334]

스트렙토미세스(*Streptomyces*) 종의 발효 배양 브로쓰로부터 단리된, SDS-PAGE 및 자가방사법 검정에서 프로테아제에 대한 활성을 보유한 폐난트렌퀴논 SCH 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232) 및 진균 폐니실리움 그리세오플룸으로부터 단리된, 섬광 근접 검정에서 활성이 입증된 SCH 351633 (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

[0335]

헬리카제 억제제 (다이아나 지.디.(Diana G.D.) 등, C형 간염의 치료를 위한 화합물, 조성물 및 방법, 미국 특허 번호 5,633,358; 다이아나 지.디. 등, 피페리딘 유도체, 그의 제약 조성물, 및 C형 간염의 치료에서의 그의 용도, PCT WO 97/36554);

[0336]

HCV 폴리머라제 억제제, 예컨대 뉴클레오시드 및 비-뉴클레오시드 폴리머라제 억제제, 예컨대 리바비린, 비라미딘, 클레미졸, 필리부비르 (PF-00868554), HCV POL, NM 283 (발로피시타빈), MK-0608, 7-플루오로-MK-0608, MK-3281, IDX-375, ABT-072, ABT-333, ANA598, BI 207127, GS 9190, PSI-6130, R1626, PSI-6206, PSI-938, PSI-7851, PSI-7977, RG1479, RG7128, HCV-796 VCH-759 또는 VCH-916.

[0337]

글리오톡신 (Ferrari R. et al., *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654) 및 천연 생성물 세룰레닌 (Lohmann V. et al., *Virology*, 1998, 249, 108-118);

[0338]

간섭 RNA (iRNA) 기반 항바이러스제, 예컨대 짧은 간섭 RNA (siRNA) 기반 항바이러스제, 예컨대 국제 특허 공개 번호 WO/03/070750 및 WO 2005/012525, 및 미국 특허 공개 번호 US 2004/0209831에 기재된 Sirna-034 등.

[0339]

바이러스의 5' 비-코딩 영역 (NCR) 내 서열 스트래치에 상보적인 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오티드 (S-ODN) (Alt M. et al., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), 또는 NCR의 3' 말단을 포함하는 뉴클레오티드 326-348 및 HCV RNA의 코어 코딩 영역에 위치한 뉴클레오티드 371-388 (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257);

- [0340] IRES-의존성 번역 억제제 (이케다 엔(Ikeda N) 등, C형 간염의 예방 및 치료를 위한 작용제, 일본 특허 공개 JP-08268890; 카이 와이.(Kai Y.) 등, 바이러스성 질환의 예방 및 치료, 일본 특허 공개 JP-10101591);
- [0341] HCV NS5A 억제제, 예컨대 BMS-790052 (다클라타시비르, 브리스톨-마이어스 스냅), PPI-461 (프레시디오 파마슈티칼스(Presidio Pharmaceuticals)), PPI-1301 (프레시디오 파마슈티칼스), IDX-719 (아이데닉스 파마슈티칼스 (Idenix Pharmaceuticals)), AZD7295 (애로우 테라퓨틱스(Arrow Therapeutics), 아스트라제네카(AstraZeneca)), EDP-239 (에난타), ACH-2928 (아킬리온), ACH-3102 (아킬리온), ABT-267 (애보트) 또는 GS-5885 (길리아드(Gilead));
- [0342] HCV 진입 억제제, 예컨대 셀고시비르 (MK-3253) (미게닉스 인크.(MIGENIX Inc.)), SP-30 (사마리탄 파마슈티칼스(Samaritan Pharmaceuticals)), ITX4520 (iTherX), ITX5061 (iTherX), PRO-206 (프로제닉스 파마슈티칼스(Progenics Pharmaceuticals)), 및 예를 들어 미국 특허 공개 번호 2006/0198855에 개시된 바와 같은 프로제닉스 파마슈티칼스에 의한 다른 진입 억제제.
- [0343] 리보자임, 예컨대 뉴클레아제-저항성 리보자임 (Maccjak, D. J. et al., Hepatology 1999, 30, abstract 995) 및 미국 특허 번호 6,043,077 (바버 (Barber) 등) 및 미국 특허 번호 5,869,253 및 5,610,054 (드래퍼(Draper) 등)에 개시된 것들.
- [0344] 뉴클레오시드 유사체가 또한 플라비비리다에 감염의 치료를 위해 개발되었다.
- [0345] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 국제 공개 번호 WO 01/90121, WO 01/92282, WO 2004/003000, 2004/002422 및 WO 2004/002999에서 아이데닉스 파마슈티칼스에 의해 기재된 임의의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0346] C형 간염 바이러스를 치료하기 위한 제2 작용제로서 사용될 수 있는 특정 뉴클레오시드 유사체의 용도를 개시하는 다른 특허 출원은 바이오켐 파마, 인크.(BioChem Pharma, Inc.) (현재, 샤이어 바이오켐, 인크.(Shire Biochem, Inc.))에 의해 출원된 PCT/CA00/01316 (WO 01/32153; 2000년 11월 3일 출원) 및 PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; 2001년 2월 19일 출원); 머크 앤 캄파니, 인크.(Merck & Co., Inc.)에 의해 출원된 PCT/US02/01531 (WO 02/057425; 2002년 1월 18일 출원); PCT/US02/03086 (WO 02/057287; 2002년 1월 18일 출원); US 7,202,224; 7,125,855; 7,105,499 및 6,777,395; 로슈에 의한 PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; 2001년 8월 21일 공개); US 2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6,846,810; 6,784,166 및 6,660,721; 파마셋, 리미티드(Pharmasset, Ltd.)에 의한 PCT 공개 번호 WO 01/79246 (2001년 4월 13일 출원), WO 02/32920 (2001년 10월 18일 출원) 및 WO 02/48165; US 2005/0009737; US 2005/0009737; 7,094,770 및 6,927,291을 포함한다.
- [0347] C형 간염 바이러스를 치료하기 위한 제2 작용제로서 사용될 수 있는 추가의 화합물은 PCT 공개 번호 WO 99/43691 (에모리(Emory) 대학교, 발명의 명칭 "2'-플루오로뉴클레오시드")에 개시되어 있다. HCV를 치료하기 위한 특정 2'-플루오로뉴클레오시드의 용도가 개시되어 있다.
- [0348] 제2 작용제로서 사용될 수 있는 다른 화합물은 1-아미노-알킬시클로헥산 (미국 특허 번호 6,034,134 (골드(Gold) 등)), 알킬 지질 (미국 특허 번호 5,922,757 (초키어(Chojkier) 등)), 비타민 E 및 다른 항산화제 (미국 특허 번호 5,922,757 (초키어 등)), 스쿠알렌, 아만타딘, 담즙산 (미국 특허 번호 5,846,964 (오제키(Ozeki) 등)), N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산 (미국 특허 번호 5,830,905 (다이아나 등)), 벤젠디카르복스아미드 (미국 특허 번호 5,633,388 (다이아나 등)), 폴리아데닐산 유도체 (미국 특허 번호 5,496,546 (왕(Wang) 등)), 2',3'-디데옥시이노신 (미국 특허 번호 5,026,687 (야초안(Yarchoan) 등)), 벤즈이미다졸 (미국 특허 번호 5,891,874 (콜라시노(Colacino) 등)), 식물 추출물 (미국 특허 번호 5,837,257 (티사이(Tsai) 등), 미국 특허 번호 5,725,859 (오메르(Omer) 등), 및 미국 특허 번호 6,056,961), 및 피페리딘 (미국 특허 번호 5,830,905 (다이아나 등))을 포함한다.
- [0349] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식의 화합물 또는 본원에 제공된 화학식의 화합물을 포함하는 조성물은 인터페론, 뉴클레오티드 유사체, 폴리머라제 억제제, NS3 프로테아제 억제제, NS5A 억제제, 진입 억제제, 비-뉴클레오시드 폴리머라제 억제제, 시클로로스포린 면역 억제제, NS4A 길항제, NS4B-RNA 결합 억제제, 잠금 핵산 mRNA 억제제, 시클로필린 억제제 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 항바이러스 작용제와 조합하여 또는 교대로 투여된다.
- [0350] HCV의 치료를 위한 예시적인 제2 치료제
- [0351] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 인터페론, 예컨대 인트론

A(Intron A)® (인터페론 알파-2b) 및; 로페론 A(Roferon A)® (재조합 인터페론 알파-2a), 인퍼겐(Infergen)® (컨센서스 인터페론; 인터페론 알파콘-1), PEG-인트론(PEG-Intron)® (PEG화 인터페론 알파-2b) 및 페가시스(Pegasys)® (PEG화 인터페론 알파-2a)와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 리바비린과 조합하여 또는 교대로, 항-C형 간염 바이러스 인터페론과 조합하여 또는 교대로, 및 항-C형 간염 바이러스 프로테아제 억제제와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 인터페론과 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린 없이 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 인터페론과 조합하여 또는 교대로, 항-C형 간염 바이러스 프로테아제 억제제와 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린 없이 투여될 수 있다.

[0352] 특정 실시양태에서, 항-C형 간염 바이러스 인터페론은 인퍼겐, IL-29 (PEG-인터페론 람다), R7025 (액시-알파 (Maxy-alpha)), 벨레로폰(Belerofon), 경구 인터페론 알파, BLX-883 (록테론(Locteron)), 오메가 인터페론, 멀티페론(multiferon), 메두사 인터페론, 알부페론(Albuferon) 또는 레비프(REBIF)®이다.

[0353] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 폴리머라제 억제제, 예컨대 리바비린, 비라미딘, HCV POL, NM 283 (발로피시타빈), MK-0608, 7-플루오로-MK-0608, PSI-6130, R1626, PSI-6206, PSI-938, R 1479, HCV-796, VX-950 (텔라프레비르, 베텍스), GS 9190 NN (길리아드), GS 9256 (길리아드), PSI-7792 (BMS), BI 207127 (BI), R7128 (로슈) 또는 PSI-7977 (파마셋), PSI-938 (파마셋), VX-222 (베텍스), ALS-2200 (베텍스), ALS-2158 (베텍스), MK-0608 (퍼크), TMC649128 (메디비르), PF-868554 (화이자 (Pfizer)), PF-4878691 (화이자), ANA598 (로슈), VCH-759 (베텍스), IDX184 (아이데닉스), IDX375 (아이데닉스), A-837093 (애보트), GS 9190 (길리아드), GSK625433 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), ABT-072 (애보트), ABT-333 (애보트), INX-189 (인히비텍스(Inhibitex)) 또는 EDP-239 (에난타)와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0354] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 리바비린 및 항-C형 간염 바이러스 인터페론, 예컨대 인트론 A® (인터페론 알파-2b) 및 페가시스® (페그인터페론 알파-2a); 로페론 A® (재조합 인터페론 알파-2a), 인퍼겐® (컨센서스 인터페론; 인터페론 알파콘-1), PEG-인트론® (PEG화 인터페론 알파-2b), 잘빈(Zalbin) (알빈테르페론 알파-2b), 오메가 인터페론, PEG화 인터페론 람다, 및 페가시스® (PEG화 인터페론 알파-2a)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0355] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 프로테아제 억제제, 예컨대 ITMN-191, SCH 503034 (보세프레비르), VX950 (텔라프레비르), VX985, VX500, VX813, PHX1766, BMS-650032, GS 9256, BI 201335, IDX320, R7227, MK-7009 (바니프레비르), TMC435, BMS-791325, ACH-1625, ACH-2684, ABT-450 또는 AVL-181과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0356] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 HCV NS5A 억제제, 예컨대 BMS-790052 (다클라타스비르, 브리스톨-마이어스 스냅), PPI-461 (프레시디오 파마슈티칼스), PPI-1301 (프레시디오 파마슈티칼스), IDX-719 (아이데닉스 파마슈티칼스), AZD7295 (애로우 테라퓨틱스, 아스트라제네카), EDP-239 (에난타), ACH-2928 (아킬리온), ACH-3102 (아킬리온), ABT-267 (애보트) 또는 GS-5885 (길리아드)와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0357] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 백신, 예컨대 TG4040, PeviPROTM, CGI-5005, HCV/MF59, GV1001, IC41, GNI-103, 젠파(GenPhar) HCV 백신, C-백신(C-Vaxin), CSL123, 혜파박스(Hepavaxx) C, 크론백-C(ChronVac-C)® 또는 INN00101 (E1)과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0358] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 모노클로날 항체, 예컨대 MBL-HCV1, AB68 또는 XTL-6865 (이전의 HepX-C); 또는 항-C형 간염 바이러스 폴리클로날 항체, 예컨대 시카비르와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0359] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 항-C형 간염 바이러스 면역조절제, 예컨대 자닥신(Zadaxin)® (티말파신), SCV-07, NOV-205 또는 오글루파니드(Oglufanide)와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0360] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 시클로필린 억제제, 예컨대 에난타 시클로필린

결합제, SCY-635 또는 테비오(Debio)-025와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0361] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 넥사바르(Nexavar), 독소루비신, PI-88, 아만타딘, JBK-122, VGX-410C, MX-3253 (세글로시비르), 수부스(Suvus) (BIVN-401 또는 비로스타트), PF-03491390 (이전의 IDN-6556), G126270, UT-231B, DEBIO-025, EMZ702, ACH-0137171, 미토큐(MitoQ), ANA975, AVI-4065, 바비 톡시닙 (타르바신), 알리니아(Alinia) (니트라족사니드) 또는 PYN17과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0362] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 텔라프레비르, 보세프라비르, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-2b, PEG화 인터페론 알파 2a, PEG화 인터페론 알파 2b, 리바비린 또는 그의 조합물과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0363] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 프로테아제 억제제와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 텔라프레비르와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 보세프라비르와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0364] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 프로테아제 억제제와 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 텔라프레비르와 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 보세프라비르와 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0365] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 프로테아제 억제제와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 텔라프레비르와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 보세프라비르와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다.

[0366] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론 알파콘-1과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론 알파-2b와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 PEG화 인터페론 알파 2a와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 PEG화 인터페론 알파 2b와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0367] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론과 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론 알파콘-1과 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론 알파-2와 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 PEG화 인터페론 알파 2a와 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 PEG화 인터페론 알파 2b와 조합하여 또는 교대로, 및 리바비린과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있다.

[0368] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 화합물은 본원에 제공된 제2 작용제 중 하나 이상과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론 알파콘-1과 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론 알파-2와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 인터페론 알파-2b와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 PEG화 인터페론 알파 2a와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 화합물은 PEG화 인터페론 알파 2b와 조합하여 또는 교대로 투여될 수 있고, 리바비린과는 조합하여 또는 교대로 투여되지 않을 수 있다.

[0369] 실시예

[0370]

본원에 사용된 바와 같은, 이들 과정, 반응식 및 실시예에서 사용된 기호 및 규칙은, 특정 약어가 구체적으로 정의되었는지의 여부와 관계없이, 최신 과학 문헌, 예를 들어 문헌 (Journal of the American Chemical Society) 또는 (Journal of Biological Chemistry)에서 사용된 것들과 일치한다. 구체적으로, 그러나 제한 없이, 하기 약어가 실시예 및 명세서 전반에 걸쳐 사용될 수 있다: g (그램); mg (밀리그램); mL (밀리리터); μ L (마이크로리터); mM (밀리몰); μ M (마이크로몰); Hz (헤르츠); MHz (메가헤르츠); mmol (밀리몰); hr 또는 hrs (시간); min (분); MS (질량 분광측정법); ESI (전기분무 이온화); TLC (박층 크로마토그래피); HPLC (고압 액체 크로마토그래피); THF (테트라하이드로푸탄); CDCl₃ (중수소화 클로로포름); AcOH (아세트산); DCM (디클로로메탄); DMSO (디메틸су 폴시드); DMSO-d₆ (중수소화 디메틸су 폴시드); EtOAc (에틸 아세테이트); MeOH (메탄올); 및 BOC (t-부틸옥시카르보닐).

[0371]

하기의 모든 실시예에 대하여, 당업자에게 공지된 표준 후처리 및 정제 방법을 사용할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 온도는 °C (섭씨 온도)로 표시하였다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응은 실온에서 수행된다. 본원에 예시된 합성 방법론은 구체적 예의 사용을 통해 적용가능한 화학을 예시하도록 의도되며, 개시내용의 범위를 나타내는 것은 아니다.

[0372]

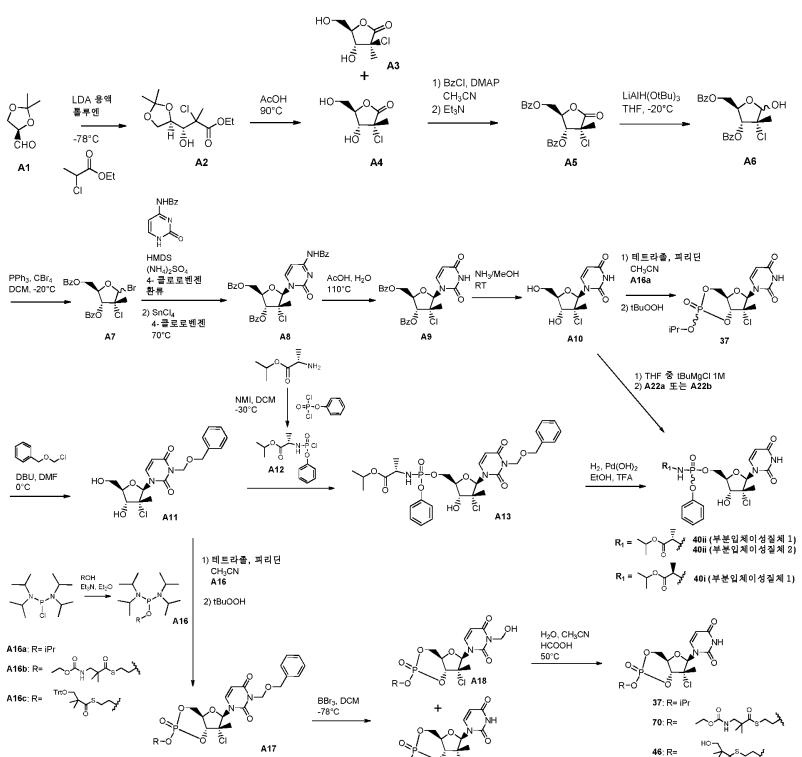
실시예 1

[0373]

2'-클로로 뉴클레오사이드 유사체의 제조

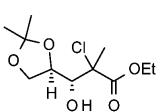
[0374]

반응식 1



[0375]

에틸 (3R)-2-클로로-3-[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]-3-히드록시-2-메틸프로파노에이트 (A2):



[0377]

5 L 플랜지 플라스크에 온도계, 질소 유입구, 균압 적하 깔때기, 버블러 및 수바·실을 장착하였다. 메틸 리튬 용액 (1.06 L, 디에틸에테르 중 1.6 M, 1.7 당량)을 첨가하고, 용액을 약 -25°C로 냉각시켰다. 디이소프로필 아민 (238 ml, 1.7 당량)을 적하 깔때기를 사용하여 약 40분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 교반되도록 두어,

밤새 주위 온도로 가온되도록 하였다. $\text{CO}_{2(s)}$ /아세톤 냉각을 LDA 용액에 적용하여, 약 -70°C 로 냉각시켰다.

[0379]

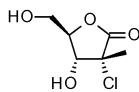
R-글리세르알데히드 디메틸아세탈 용액 (DCM 중 50%)을 35°C 의 조 온도에서 ~100 mbar로 증발시켜 DCM을 제거한 다음, 동일한 뷔히(Buechi) 조건 하에 무수 헥산 (200 ml)과 공비혼합하였다. ^1H NMR을 사용하여 거의 미량의 DCM만 남아있음을 확인하였다.

[0380]

새로운 알데히드 (130 g, 1 mol) 및 에틸 2-클로로프로피온이오네이트 (191 ml, 1.5 당량)를 1 L 등근 바닥 플라스크에 넣고, 이를 톨루엔 (800 ml)으로 채웠다. 이 용액을 $\text{CO}_{2(s)}$ /아세톤 조에서 냉각시키고, 반응 혼합물의 내부 온도를 -60°C 보다 차갑게 유지하면서 캐뉼라를 통해 LDA 용액에 약 50분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 냉각시키면서 (내부 온도는 천천히 $\sim -72^{\circ}\text{C}$ 로 떨어짐) 90분 동안 교반한 다음, 수조를 사용하여 실온으로 30분에 걸쳐 가온하였다. 이 용액을 열음/물 1.5 L 중 NaH_2PO_4 360 g과 동등한 인산이수소나트륨 용액에 약 10분에 걸쳐 빙조 냉각시키면서 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 분리 칼때기로 끓기고, 분배하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 1 L)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공 (20 mbar로 낮춤) 하에 제거하였다. 생성된 오일은 가수분해된 조물질이였다.

[0381]

(3R,4R,5R)-3-클로로-4-히드록시-5-(히드록시 메틸)-3-메틸옥솔란-2-온 (A4):

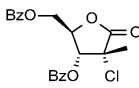


[0382]

조 오일 A2를 아세트산 (1.5 L, 물 중 66%)에 녹이고, 1시간에 걸쳐 90°C 로 가열한 다음, 그 온도에서 1시간 동안 유지하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되면, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 톨루엔 (500 ml)과 공비혼합하였다. 생성된 오일을 이전 합성으로부터의 일부 혼합 물질과 합하고, 두 부분으로 (각각 실리카 ~1.25 L, DCM 중 38 \rightarrow 75% EtOAc) 칼럼 처리하였다. 두 주요 스팟의 하부가 목적 물질이고; 이 물질을 주 성분으로서 함유하는 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 오렌지색 고체 82 g을 수득하였고, 그의 ^1H NMR은 물질이 약 57% 순도의 것임 (나머지 29%의 것은 표시된 에피머였음)을 나타내었다. 이 물질을 부타논이 '우수한' 용매인 톨루엔/부타논 (600 ml / \sim 185 ml)으로부터 재결정화하였다. 생성된 고체를 톨루엔 및 헥산으로 세척하면서 여과하고, 진공 하에 건조시켜 약 92% 순도의 생성물 (30 g)을 수득하였다.

[0384]

(2R,3R,4R)-2-[벤조일옥시]메틸]-4-클로로-4-메틸-5-옥소옥솔란-3-일 벤조에이트 (A5):



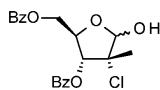
[0385]

2 L 3구 등근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기, 온도계 및 균압 적하 칼때기 ($\rightarrow\text{N}_2$)를 장착하였다. 아세토니트릴 (1 L) 중 중간체 A4 (160 mmol)를 첨가하고, 이어서 4-디메틸아미노페리딘 (3.2 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (352 mmol)를 첨가하였다. 최종적으로, 트리에틸아민 (384 mmol)을 적하 칼때기를 사용하여 10분에 걸쳐 첨가하였다. 트리에틸아민의 첨가는 온화한 발열을 수반하였고, 내부 온도를 25°C 미만으로 유지하기 위해 냉수 조를 추가하여 이를 제거하였다. 반응물을 주위 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 L) 및 반포화 염수 (2 L)를 함유하는 분리 칼때기로 끓기고, 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (1 L)로 재추출하였다. 합한 유기 층을 50% 중탄산나트륨/25% 염수 (1.5 L)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켜 고체 62 g을 수득하였다. 이를 1:1 톨루엔/트리메틸펜탄 (95°C) 1.8 L로부터 재결정화하여 생성물 52.4 g을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.91 (s, 3H), 4.57 (dd, $J = 5.12\text{Hz}$ 및 $J = 12.57\text{Hz}$, 1H), 4.77 (dd, $J = 3.29\text{Hz}$ 및 $J = 12.68\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.66 (m, 6H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 2H); MS (ESI) $m/z = 411.1$ (MNa^+).

[0387]

[0388] 3,5-디-O-벤조일-2-C-클로로-2-C-메틸-D-리보푸라노스 (A6):



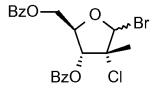
[0389]

[0390] 무수 테트라하이드로푸란 (70 ml) 중 A5 (14.48 mmol)의 용액에 불활성 분위기 하에 -35°C에서, LiAlH(OtBu)₃ (테트라하이드로푸란 중 1M, 21.7 mmol)을 30분 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 1시간 동안 교반하고, 온도를 0°C 미만으로 유지하면서 포화 NH₄Cl 용액을 첨가함으로써 켄칭하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 백색 혼탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피 (용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트 0 → 20%)에 의해 정제하였다. 생성물을 진공 하에 (50°C) 밤새 건조시켜 무색 오일로서의 목적 중간체를 96% 수율로 수득하였다 (혼합물 α / β : 45/55).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1.74 (s, 1.75H_B), 1.76 (s, 1.25H_A), 4.42-4.69 (m, 3H), 5.30 (d, J = 12.8Hz, 0.55H_B), 5.43-5.47 (m, 0.45H_A), 5.60 (d, J = 7.0Hz, 0.55H_B), 5.78 (d, J = 7.0Hz, 0.45H_A), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 413 (MNa⁺).

[0391]

[0392] 3,5-디-O-벤조일-2-C-클로로-2-C-메틸-D-아라비노푸라노실 브로마이드 (A7):



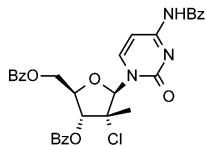
[0393]

[0394] 무수 디클로로메탄 (80 ml) 중 A6 (12.80 mmol)의 용액에, 불활성 분위기 하에 -20°C에서 트리페닐포스핀 (18.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 15분 동안 교반하고, CBr₄ (19.20 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에 (조 온도 30°C 미만) 부분적으로 농축시키고, 실리카 젤 상에서 크로마토그래피 (용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트 0 → 30%)에 의해 직접 정제하여 무색 겉으로서의 β 당 A7a (1.67 g) 및 α 당 A7b (2.15 g)의 혼합물을 총 수율 66%로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): β 당 δ (ppm) 1.93 (s, 3H), 4.60-4.88 (m, 3H), 6.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.06-8.12 (m, 2H); α 당 δ (ppm) 1.88 (s, 3H), 4.66-4.89 (m, 3H), 5.37 (d, J = 4.88Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.54-7.65 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.14-8.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 476/478 (MNa⁺).

[0395]

[0396] 3',5'-디-O-벤조일-2'-C-클로로-2'-C-메틸-4-벤조일-시티딘 (A8):



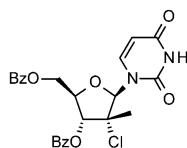
[0397]

[0398] 4-클로로벤젠 (24 ml) 중 N-벤조일 시토신 (9.48 mmol) 및 촉매량의 황산암모늄의 혼탁액에 HMDS (28.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 140°C에서 가열하였다. 용매를 불활성 분위기 하에 제거하고, 잔류물을 4-클로로벤젠 (15 ml)에 녹였다. 이어서, 클로로벤젠 (10 ml) 중 A7b (4.74 mmol)를 반응 혼합물에 적가하고, 이어서 SnCl₄ (14.22 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 회석하였다. 백색 혼탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서

건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 백색 고체로서의 목적 중간체를 89% 수율로 수득하였다.

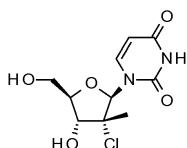
[0399] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.58 (s, 3H), 4.68-4.81 (m, 3H), 5.68 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.39-7.76 (m, 9H), 7.88-8.07 (m, 6H), 8.30 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H); MS (ESI) $m/z = 588$ (MH^+).

[0400] 3',5'-디-0-벤조일-2'-C-클로로-2'-C-메틸우리딘 (A9):



[0401] [0402] 아세트산/물 혼합물 (67 ml/17 ml, v/v) 중 A8 (4.19 mmol)의 혼탁액을 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 틀루엔과 공-증발시켜 (3회) 오일로서의 목적 중간체를 정량적 수율로 수득하였고, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다; MS (ESI) $m/z = 485$ (MH^+).

[0403] 2'-C-클로로-2'-C-메틸우리딘 (301):



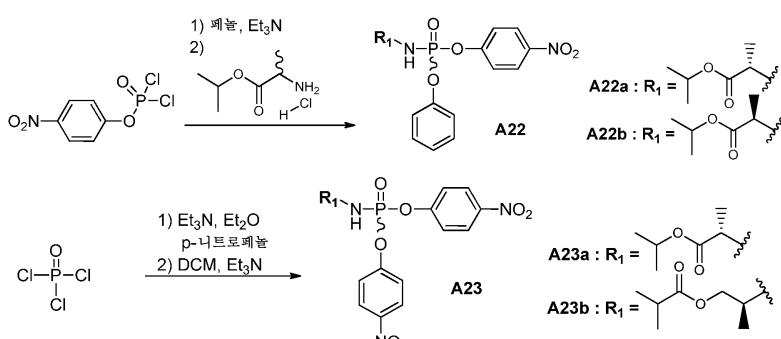
[0404] [0405] 7 N 메탄올성 암모니아 (80 ml) 중 중간체 A9 (4.19 mmol)를 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 물을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 RP18 젤 크로마토그래피 (용리액: 물/아세토니트릴 0 → 40%)에 의해 정제하여 백색 발포체로서의 순수한 목적 화합물을 79% 수율로 수득하였다.

[0406] [0407] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.44 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 3H), 5.39 (t, $J = 4.45$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 8.26$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 5.72$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.90$ Hz, 1H), 11.44 (m, 1H); MS (ESI) $m/z = 277$ (MH^+).

[0408] 일반적 방법 D

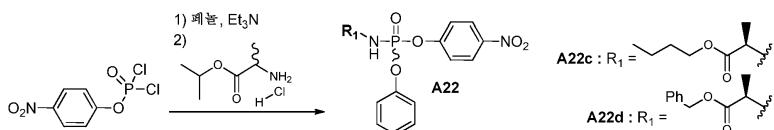
[0409] 하기 절차를 사용하여 중간체 A22a, A22b, A22c 및 A22d를 수득하였다.

반응식 3



[0410]

[0411] 반응식 3A



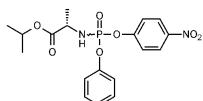
[0412]

[0413]

DCM (30 mL) 중 4-니트로페닐 디클로로포스페이트 (알드리치) (14.91 mmol)의 교반 용액에 DCM (30 mL) 중 폐놀 (알드리치) (14.91 mmol) 및 TEA (16.40 mmol)의 용액을 -78°C에서 20분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 다음, 0°C에서 DCM (30 mL) 중 L- 또는 D-알라닌 이소프로필 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (14.91 mmol)를 함유하는 또 다른 등근 바닥 플라스크로 옮겼다. 혼합물에 TEA (31.31 mmol)를 15분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (45 mL)로 연화처리하고, 백색 고체를 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피 (용리액: 석유 에테르-석유 에테르/에틸 아세테이트 20%)에 의해 정제하여 목적 중간체를 수득하였다.

[0414]

이소프로필 (2S)-2-[[[4-니트로페녹시]-페녹시-포스포릴]아미노]프로파노에이트 (A22a) :

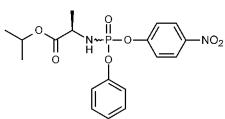


[0415]

60% 수율; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.15 (d, *J* = 6.26 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.26 Hz, 3H), 1.33 (m, 3H), 3.83 (dd, *J* = 9.7 및 11.76 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.94 (칠중선, *J* = 6.26 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 8.16 (dd, *J* = 1.72 및 9.07 Hz, 2H); ³¹P NMR (CDCl₃, 161.98 MHz) δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P); MS (ESI) *m/z* = 409.14 (MH⁺).

[0416]

이소프로필 (2R)-2-[[[4-니트로페녹시]-페녹시-포스포릴]아미노]프로파노에이트 (A22b) :

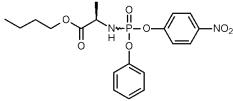


[0418]

80% 수율; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (d, *J* = 6.28 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.28 Hz, 3H), 1.40 (m, 3H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 5.01 (칠중선, *J* = 6.30 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.22 (dd, *J* = 1.74 Hz 및 8.95 Hz, 2H); ³¹P NMR (CDCl₃, 161.98 MHz) δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P); MS (ESI) *m/z* = 409.14 (MH⁺).

[0419]

부틸 (2R)-2-[[[4-니트로페녹시]-페녹시-포스포릴]아미노]프로파노에이트 (A22c) :



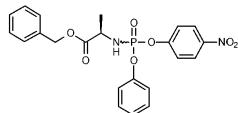
[0421]

72% 수율; 황색 오일; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0.92 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.23 (dd, *J* = 1.77 Hz 및 9.01 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* = 423 (MH⁺).

[0422]

[0423]

벤질 (2R)-2-[(4-나트로페녹시)-페녹시-포스포릴]아미노]프로파노에이트 (A22d):



[0424]

89% 수율; 황색 오일; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.41-1.44 (m, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 9H), 8.16-8.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 457 (MH^+).

[0425]

[0426]

일반적 방법 F

[0427]

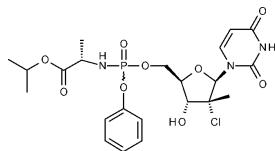
하기 절차를 사용하여 화합물 40i 및 40ii를 수득하였다.

[0428]

THF (5mL/mmol) 중 화합물 301 (15 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1M) (31 mmol)를 10분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. THF (20 mL) 중 적절한 중간체 A22 (18 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄의 포화 수용액으로 켄칭하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM-DCM/MeOH 2%)에 의해 정제하여 부분입체이성질체를 분리하였다.

[0429]

화합물 40ii (부분입체이성질체 2):

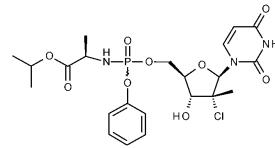


[0430]

백색 고체; 13% 수율; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.24-1.26 (m, 6H), 1.36 (d, J = 7.04Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.68 (d, J = 8.20Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.60 (d, J = 8.20Hz, 1H), 8.14 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.47 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 546.2 (MH^+).

[0431]

화합물 40i (부분입체이성질체 1):



[0433]

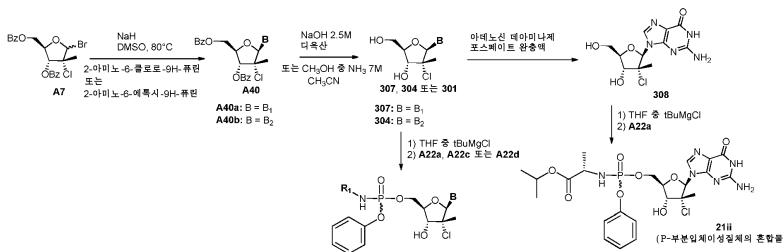
이 경우에는, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 후, 부분입체이성질체의 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

백색 고체; 3% 수율; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.25 (d, J = 6.25Hz, 6H), 1.38 (d, J = 7.04Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 1.62 및 9.24Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 5.03 (질중선, J = 6.26Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 2.29 및 8.18Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H), 8.06 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.35 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 546.20 (MH^+).

[0435]

[0436]

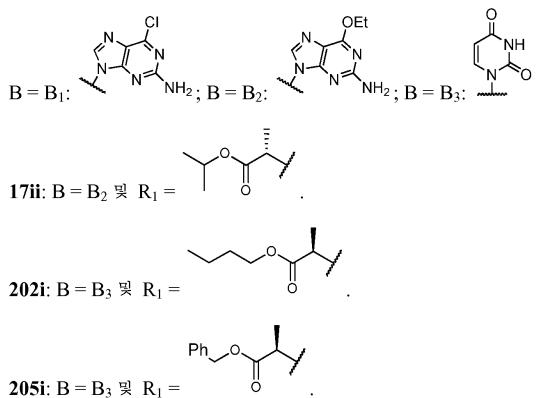
반응식 8



[0437]

[0438]

하기] 약어를 반응식 8에서 사용하였다:



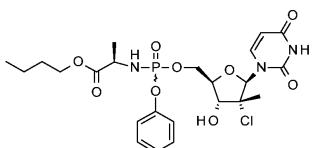
[0439]

일반적 방법 K

[0440]하기 절차를 사용하여 화합물 202i 및 205i를 수득하였다.

[0441]무수 THF (7 mL/mmol) 중 화합물 301 (0.72 mmol)의 용액에 실온에서 질소 하에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1M) (1.52 mmol)를 첨가하고, 이어서 THF (4 mL/mmol) 중에 화합물 A22c 또는 A22d (0.795 mmol)를 가용화시켰다. DMSO (4 mL/mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 딜크로로메탄으로 희석하고, H₂O로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: DCM/MeOH 0 → 2%)에 의해 정제하고, 이어서 정제용 HPLC에 의해 정제하여 순수한 목적 부문입체이성질체를 수득하였다.

[0442]화합물 202i (부분입체이성질체의 혼합물):



[0443]

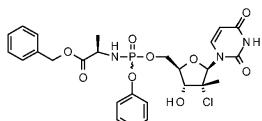
202i P-부분 입체이성질체 1: 15% 수율; 백색 고체; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 0.93 (t, J = 7.37Hz, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.04Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 3.63 (d, J = 7.70Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 3H), 4.39-4.52 (m, 2H), 5.56 (d, J = 8.20Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.21Hz, 1H), 8.10 (s, 1H); ³¹P NMR (CDCl₃, 161.98 MHz): δ (ppm) 4.27 (s, 1P); MS (ESI, EI⁺) m/z= 560 (MH⁺).

[0444]

202i P-부분 입체이성질체 2: 18% 수율; 백색 고체; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 0.92 (t, $J = 7.35\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 5H), 4.46-4.59 (m, 2H), 5.63 (d, $J = 8.26\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.18\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.84 (s, 1P); MS (ESI, El^+) $m/z = 560$ (MH^+).

[0446]

화합물 205i (부분입체이성질체의 혼합물):



[0448]

205i P-부분 입체이성질체 1: 12% 수율; 백색 고체; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.40 (d, $J = 7.08\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.54 (d, $J = 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 8H), 7.99 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 4.07 (s, 1P); MS (ESI, El^+) $m/z = 594$ (MH^+).

[0449]

205i P-부분 입체이성질체 2: 19% 수율; 백색 고체; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.38 (d, $J = 7.11\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 7.94\text{Hz}$, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.43-4.57 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.61 (d, $J = 8.27\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 7H), 7.63 (d, $J = 8.16\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.69 (s, 1P); MS (ESI, El^+) $m/z = 594$ (MH^+).

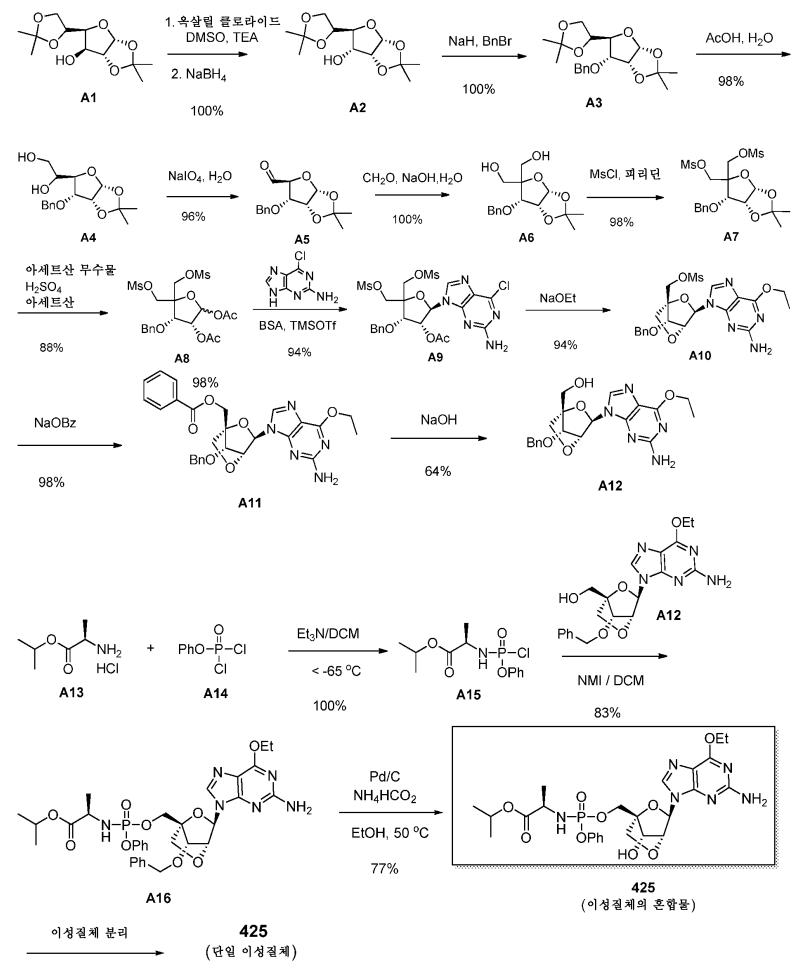
[0450]

실시 예 1B

가교된 뉴클레오시드의 제조

[0453]

반응식 1

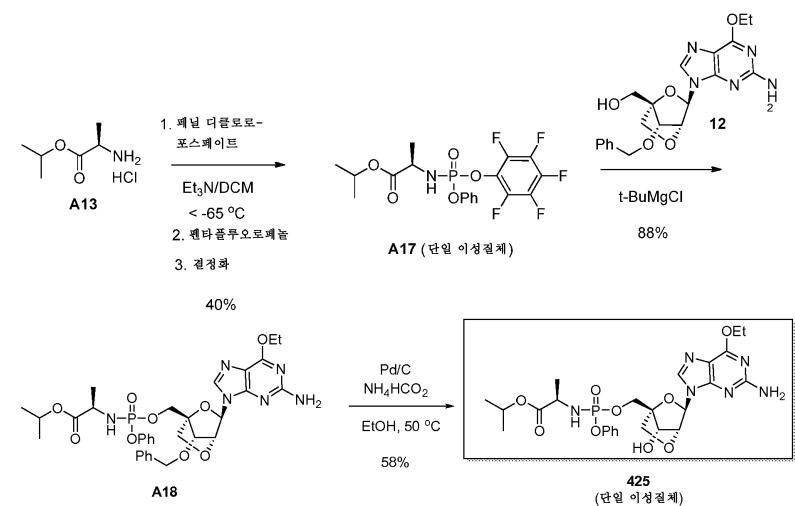


[0454]

[0455] 이성질체 분리는 AS-H 키랄 칼럼이 구비된 정제용 SFC 시스템을 사용하고 이동상으로서 메탄올/CO₂를 사용하여 수행하였다. 단일 부분입체이성질체의 합성은 반응식 2에 제공된 바와 같이 수행하였다.

[0456]

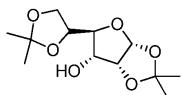
반응식 2



[0457]

[0458]

화합물 A2의 제조:



A2

[0459]

[0460]

DMSO (163.7 mL, 2.31 mol)를 DCM (1.5 L) 중 옥살릴 클로라이드 (97.5 mL, 1.15 mol)의 용액에 -78°C에서 적가하였다. 이 온도에서 15분 후, DCM (500 mL) 중 A1 (200 g, 0.77 mol)의 용액을 적가하였다. 추가의 15분 후, -78°C에서 트리에틸아민 (536 mL, 3.84 mol, 5 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -20°C로 가온되도록 한 다음, 에탄올 (1 L) 및 물 (0.5 L)을 첨가하고, 이어서 NaBH₄ (30.2 g, 0.8 mol, 1.04 당량)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 수용액에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 A2 (200 g, 100%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

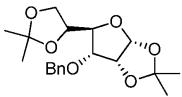
¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.30 (dt, 1H), 4.10-3.99 (m, 3H), 3.80 (dd, 1H), 2.57 (d, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

[0461]

[0462]

화합물 A3의 제조:



A3

[0463]

[0464]

NaH (미네랄 오일 중 60%, 14.4g, 0.36 mol)를 아세토니트릴 (600 mL) 중에 혼탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 아세토니트릴 (600 mL) 중 A2 (78.0 g, 0.3 mol)의 용액에 이어서 아세토니트릴 (100 mL) 중 벤질 브로마이드 (42.8 mL, 0.36 mol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 후, 메탄올 (100mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 A3 (~115 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

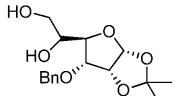
¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃) δ

7.41-7.28 (m, 5H), 5.74 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.37 (ddd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.88 (dd, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[0465]

[0466]

화합물 A4의 제조:



A4

[0467]

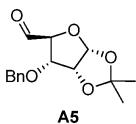
[0468]

물 중 아세트산 (80%, 1L)을 A3 (100 g, 0.29 mol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 NaOH 용액 (3L 물 중 540g)의 용액에 부은 다음, EtOAc (X3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시킨 (MgSO₄) 다음, 증발시켜 A4 (86.7 g, 98%)를 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.28 (m, 5H), 5.77 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.75-3.61 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

[0469]

[0470] 화합물 A5의 제조:



[0471]

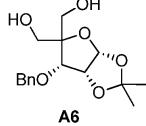
[0472] 물 (250 mL) 중 A4 (23.66g, 76.2 mmol)의 용액을 물 (125 mL) 중 과아이오딘산나트륨 (19.08g, 89.2 mmol)의 용액에 0°C에서 천천히 첨가하였다. 30분 후, 에틸렌 글리콜 (2.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 A5 (20.44 g, 96%)을 황색 오일로서 수득하였다.

1H NMR δ (300 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (d, 1H), 7.42-7.24 (m, 5H), 5.81 (d, 1H),

[0473]

4.75 (d, 1H), 4.63(d, 1H), 4.60(t, 1H), 4.49(dd, 1H), 3.85(dd, 1H), 1.60(s, 3H), 1.36 (s, 3H).

[0474] 화합물 A6의 제조:



[0475]

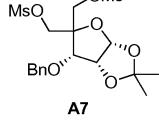
[0476] 수성 37% 포름알데히드 (40 mL)에 이어서 1N NaOH (200 mL)를 0°C에서 물 (150 mL) 및 디옥산 (50 mL) 중 A5 (20.44g, 73.45 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7일 동안 교반한 다음, EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 A6 (22.79 g, 100%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

1H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 5H),

5.76(d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.90 (dd, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 2.37 (t, 1H), 1.89 (dd, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[0477]

[0478] 화합물 A7의 제조:



[0479]

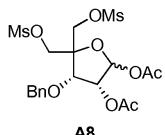
[0480] 피리딘 (360 mL) 중 A6 (84.98 g, 273.83 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, MsCl (63.89 mL, 825.47 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 슬리리를 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 14°C로 다시 냉각시켰다. 55 mL 물을 23분에 걸쳐 적가하고, 온도를 53°C로 올렸다. 이어서, 피리딘을 회전 증발기 (조 온도 < 40°C)를 사용하여 대부분 제거하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc 550 mL와 물 500 mL로 분배하였다. 유기 층을 염수로 추가로 세척하고, 제1 수성 층을 또한 EtOAc (200 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시키고, 아세토니트릴 (100 mL X 2)로 추적하여 황색 고체 A7 (136.61 g, 91.83%)을 수득하였다.

1H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ

7.42-7.28 (m, 5H), 5.80 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.33 (2, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

LCMS [M] 485.2.

[0482] 화합물 A8의 제조:



[0483]

[0484]

화합물 A7 (136.61 g, 268.9 mmol)을 아세트산 (1.25 L) 중에 천천히 용해시키고, 7°C로 냉각시킨 후, 아세트산 무수물 (190 mL, 2010 mmol, 7.5 당량) 및 진한 H₂SO₄ (1.72 mL, 33 mmol, 0.12 당량)를 첨가하였다. 용액을 추가 10분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 9°C로 냉각시켰다. 물 120 mL를 2분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이를 물 964 mL와 DCM 1140 mL 사이에 분배하였다. 유기 층을 단리시키고, 아세트산을 제거하기 위해 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 오일을 DCM (820 mL) 중에 재용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 2회 세척하였다. 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 황색 오일 A8 (127.3 g, 94.7%)을 수득하였다.

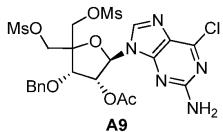
¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-

7.29 (m, 5H), 6.20 (S, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.21 (m, 1H). LCMS [M+CH₃COO-] 569.0.

[0485]

[0486]

화합물 A9의 제조:



[0487]

[0488]

실온에서, 1,2-디클로로에탄 (1.36 L) 중 A8 (113.04 g, 221.4 mmol) 및 클로로-퓨린 (41.31 g, 243.6 mmol)의 혼합물에 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (108.4 mL, 443.3 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 슬러리를 81°C로 40분 동안 가열하고, 29°C로 다시 냉각시켰다. TMSOTf (81.34 mL, 444.9 mmol)를 모두 한번에 첨가하고, 온도를 36°C로 올렸다. 이어서, 혼합물을 다시 2시간 동안 81°C로 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 1,2-디클로로에탄을 회전 증발기를 사용하여 제거하고, 나머지 혼합물을 DCM (1.15L)과 포화 NaHCO₃ 용액 (0.64L)으로 분배하였다. 고체를 부수고, 슬러리를 여과하고, 고체를 DCM 65 mL로 헹구었다. 여과물 및 헹굼액을 합하고, 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액, 5% 염수 용액으로 다시 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 발포성 고체 A9 (136.79 g, 94.7%)를 수득하였다.

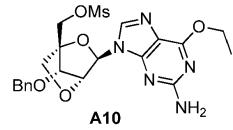
¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (S, 1H), 7.34-7.27 (m, 5H), 5.92 (d,

1H), 5.57 (t, 1H), 5.32 (b, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.33 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). LCMS [M] 620.15

[0489]

[0490]

화합물 A10의 제조:



[0491]

[0492]

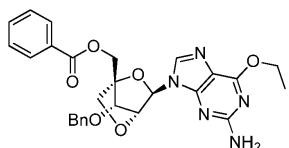
화합물 A9 (136.79g, 207.4 mmol)를 1.3L THF 및 1.3L EtOH와 혼합하였다. 용액을 0°C로 냉각시킨 후, NaOEt (95%, 81.71g, 1140.6 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 실온으로 18시간에 걸쳐 가온하였다. 이어서, 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, HCl 2N (650 mL)을 조금씩 첨가하였다. 유기 용매를 제거하고, 나머지 조 오일을 1.0 L EtOAc와 150 mL 물로 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (200 mL)로 역추출하고, 모든 유기 층을 합하고, 5% 염수 용액 (400 mLX4)으로 세척하였다. 유기 층을 단리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 갈색 분말 A10 (100.0 g, 93.9%)을 수득하였다.

¹H NMR δ

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.93 (d, 1H), 4.93 (b, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.73-4.54 (m, 6H), 4.40 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.49 (t, 3H).

[0493] LCMS [M+H] 492.19.

[0494] 화합물 A11의 제조:



A11

[0495]

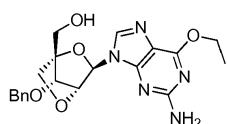
화합물 A10 (113.5 g, 219.7 mmol)을 DMSO (114mL) 중에 용해시켰다. 이어서, NaOBz 분말 (99.41 g, 689.9 mmol)을 첨가하였다. 슬러리를 97°C로 2.5시간 동안 가열한 후, 이를 냉각시키고, 물 (1L)에 이어서 EtOAc (1L)와 혼합하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (0.7L)로 세척하고, 모든 EtOAc 층을 합하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (0.72L) 및 5% 염수 용액 (0.75 LX2)으로 세척하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 분말 A11 (118.6 g, 93.6 %)을 수득하였다.

¹H

NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.54 (b, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.76 (d, 2H), 4.71 (d, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 1.36 (t, 3H). LCMS [M+H] 518.27.

[0497]

[0498] 화합물 A12의 제조:



A12

[0499]

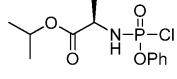
화합물 A11 (118.6 g, 214.5 mmol)을 THF (1.1L) 중에 용해시켰다. 이어서, 용액에 수성 NaOH (NaOH 30.89 g, 772.2 mmol, 3.6 당량, 물 0.5L 포함)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 16시간에 걸쳐 교반한 다음, 35°C로 6.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1°C로 냉각시키고, HCl (1N 550 mL)을 첨가하였다. 유기 층 및 수성 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (0.5 L)로 역추출하고, 유기 층 둘 다를 합하고, 포화 NaHCO₃ (450 mL)에 이어서 5% 염수 (450 mLX2)로 세척하였다. 염수 세척물을 합하고, EtOAc (200 mL)로 세척하였다. 모든 유기 층을 합하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 고체 (103 g)를 수득하였다. 조 고체를 칼럼 (1.5 kg 골드 콤비플래쉬(Gold combiflash) 칼럼, 용매 DCM 및 EtOAc 사용)에 의해 정제하여 순수한 고체 화합물 A12 (56.49 g, 96%)를 수득하였다.

¹H NMR δ

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.53 (br, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.65 (d, 3H), 4.46 (q, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.18 (d, 1H), 1.36 (t, 3H). LCMS [M+H] 414.20.

[0501]

[0502] 화합물 A15의 제조:



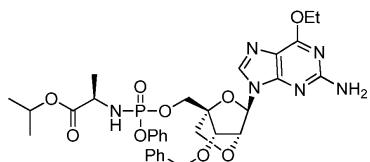
A15

[0503]

-70°C에서 DCM (142 mL) 중 D-알라닌 이소프로필 에스테르 HCl A13 (14.2 g, 84.66 mmol) 및 페닐 디클로로포

스페이트 14 (12.6 mL, 84.66 mmol)의 교반 용액에 DCM (142 mL) 중 트리에틸아민 (24.7 mL)의 용액을 50분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 TBME (120 mL)로 연화처리하고, 여과하고, TBME (2X 120 mL)로 헹구었다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켜 A15 (25.9 g, 100%)를 수득하였다. 이를 다음의 커플링 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0505] 화합물 A16의 제조:



A16

[0506]

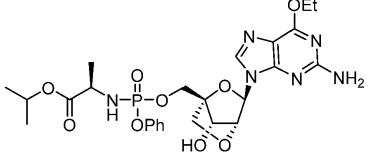
5°C에서 DCM (200 mL) 중 뉴클레오시드 A12 (10 g, 24.19 mmol) 및 N-메틸이미다졸 (15.4 mL, 193.52 mmol)의 교반 용액에 DCM (45 mL) 중 화합물 A15 (25.9 g, 84.66 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 밤새 가온되도록 한 다음, 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 EtOAc (200 mL) 및 물 (200 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 5% 수성 염화암모늄 용액 (2 X 200 mL) 및 5% 염수 용액 (200 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 (29.9 g)을 수득하였다. 조 화합물을 EtOAc/디클로로메탄 3:2 구배를 사용하여 크로마토그래피하여 회백색 고체로서의 생성물 A16 (13.8g, 83%)을 수득하였다.

¹H

NMR (DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.17-7.34 (m, 10H), 6.54 (br s, 2H), 6.07 (q, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.47 (m, 5H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.19 (m, 4H), 1.13 (m, 6H); ³¹P NMR 3.70, 3.48; HPLC (시험 20) 5.42 분; LCMS 16.35 분 (M⁺ + H) 683.33.

[0508]

[0509] 425 이성질체 혼합물의 제조:



425

(P 이성질체의 혼합물)

[0510]

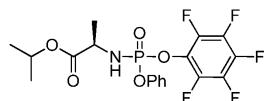
22°C에서 EtOH (140mL) 중 Pd/C (5.4 g)의 교반 혼합물에 EtOH (560 mL) 중 뉴클레오시드 A16 (13.8g, 20.21 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C로 45분 동안 가열하였다. 조 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH (4 X 250 mL)로 헹구었다. 합한 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 12.4 g을 수득하였다. 조 화합물을 0 - 5% MeOH/디클로로메탄 구배를 사용하여 크로마토그래피하여 회백색 고체로서의 425 (이성질체의 혼합물, 9.3 g, 77% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 6.06 (q, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.32-4.47 (m, 6H), 3.97 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.16 (m, 6H); ³¹P NMR 3.83, 3.63; HPLC (시험 20) 4.34 분; LCMS 11.72 분 (M⁺ + H) 593.27.

[0512]

[0513]

화합물 A17의 제조:



A17 (단일 이성질체)

[0514]

[0515]

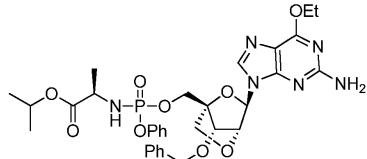
무수 디클로로메탄 (150 mL) 중 D-알라닌 이소프로필 에스테르 히드로클로라이드 A13 (20g, 119.3 mmol) 및 폐닐 디클로로포스페이트 (25.3 g, 17.9 mL, 118.8 mmol)의 교반 용액에 무수 디클로로메탄 (150 mL) 중 트리에틸아민 (25.4 g, 35 mL, 251.3 mmol)의 용액을 -70°C에서 45분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 추가 30분 동안 교반한 다음, 2시간에 걸쳐 0°C로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 무수 디클로로메탄 (75 mL) 중 2,3,4,5,6-펜타플루오로 페놀 (22 g, 119.5 mmol) 및 트리에틸아민 (1.3 g, 17 mL, 122 mmol)의 용액을 40분에 걸쳐 첨가하였다. 조 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 5°C에서 밤새 저장하였다. 백색 고체 (트리에틸아민 히드로클로라이드)를 여과하고, 디클로로메탄 (1X 25 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 TBME (300 mL)로 연화처리하고, 트리에틸아민 히드로클로라이드 염을 여과에 의해 제거하였다. 케이크를 디클로로메탄 (2X 25 mL)으로 세척하고, 합한 여과물을 감압 하에 농축시켜 부분입체이성질체의 균일 혼합물을 함유하는 조 고체를 수득하였다. 혼합물을 혁산 중 20% EtOAc (200 mL)로 연화처리하여 화합물 A17을 백색 고체 29.5 g으로서 수득하였다. 이를 IPA (240 mL) 및 물 (290 mL)의 혼합물을 사용하여 추가로 정제하여 목적 화합물 A17 (21.5 g, 40%)을 수득하였다.

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ – 1.56; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.10-5.011H), 4.21-4.02 (m, 2H), 1.47 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.29-1.24 (m, 6H).

[0516]

[0517]

화합물 A18의 제조:



A18

[0518]

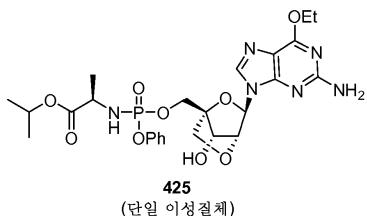
[0519]

건조 THF (35 mL) 중 화합물 A17 (1.5 g, 3.63 mmol)의 교반 용액에 THF 중 tert-부틸마그네슘 클로라이드의 1.0 M 용액 (4.5 mL, 5.4 mmol)을 -9°C에서 7분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 10분 동안 교반하고, THF (10 mL) 중 화합물 A2 (2 g, 4.4 mmol)의 용액을 -9°C에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 조 반응 혼합물을 거기서 추가 40분 동안 교반하고, 1시간의 기간에 걸쳐 실온으로 가온한 다음, 2 N HCl (20 mL)로 켄칭하였다. 톨루엔 (100 mL)을 첨가하고, 충을 분리하고, 수성 충을 톨루엔 (50 mL)으로 재추출하였다. 합한 톨루엔 충을 염수 (1 X 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 (4.2 g)을 수득하였다. 조 화합물을 0 - 5 % MeOH/디클로로메탄 구배를 사용하여 크로마토그래피하여 생성물 A18 (2.2 g, 수율 - 88%)을 수득하였다.

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ 2.43; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 9H), 7.16-7.12 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.02-4.98 (m, 2H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.46-4.45 (m, 3H), 4.13-4.11 (m, 2 H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 1.48 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.39-1.37 (m, 4H), 1.27-1.19 (m, 6H); LCMS: 683.33 (MH⁺).

[0520]

[0521] 425의 제조:



[0522]

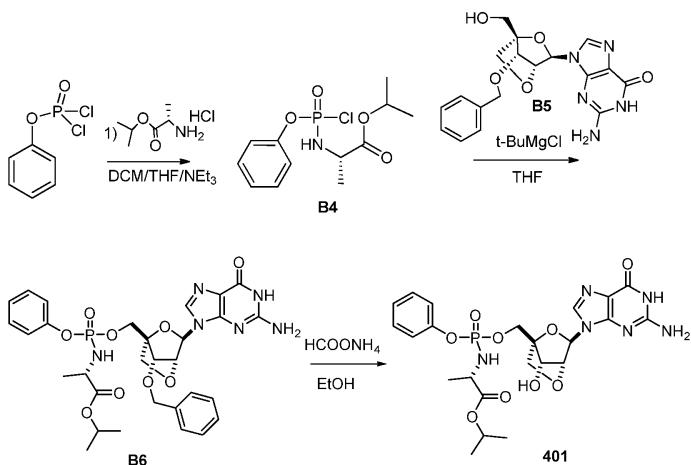
에탄올 (40 mL) 중 화합물 A18 (2.0 g, 2.93 mmol)의 교반 용액에 Pd/C (10%, 1.1g)를 첨가하였다. 조 혼합물을 50°C로 가열하고, 포름산암모늄 (0.96 g, 15.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 1.5시간 동안 가열하고, 셀라이트의 패드 상에서 여과하였다. 셀라이트 층을 MeOH (30 mL)로 세척하고, 여과물을 농축시켜 조생성물을 3g을 수득하였다. 조생성물을 0~5% MeOH/디클로로메탄 구배를 사용하여 크로마토그래피하여 25 (1.0 g, 수율 58%)를 수득하였다.

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ 3.61; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.15 (bs, 2H), 6.09-6.04 (m, 1H), 5.95 (d, $J=4$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.51-4.29 (m, 6H), 3.99 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16-1.14 (m, 6H); LCMS: 593.23 (MH^+).

[0524]

[0525] 401의 제조:

[0526] 반응식 3



[0527]

(2S)-이소프로필 2-((((1R,3R,4R,7S)-3-(2-아미노-6-옥소-1H-퓨린-9(6H)-일)-7-(벤질옥시)-2,5-디옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (B6):

[0529]

아르곤 하에 -55.6°C 에서 THF (10 mL) 중 페닐 디클로로포스페이트 ($739 \mu\text{L}$, 4.7 mmol)의 용액에 DCM 8.3 mL 중에 용해시킨 L-알라닌 이소프로필 에스테르 (827 mg, 4.93 mmol, 1.05 당량)를 5분에 걸쳐 첨가하였다 (-44°C). 트리에틸아민 (1.38 mL, 9.87 mmol, 2.1 당량)을 3분에 걸쳐 첨가하였다 ($-48.6^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$). 반응물을 $<-30^\circ\text{C}$ 로 유지하고, 반응에 이어서 25분 후에 반응 종결을 나타내는 LCMS, ^1H 및 ^{31}P NMR을 수행하여 화합물 B4를 수득하였다.

[0530]

아르곤 하에 -40°C 에서 THF/DCM (10/5 mL) 중 B5 (1 g, 2.35 mmol, 0.5 당량)의 혼탁액에 t-BuMgCl (5.17 mL, 5.17 mmol, 1.1 당량)을 4분에 걸쳐 첨가하였다 (-32.1°C). 반응 혼합물을 0°C 에서 45분 동안 계속 교반하였다 (B5를 완전히 가용화시킴). -50°C 에서 냉각시킨 이 용액에 이전 클로로포스포르아미데이트 용액 (화합물 4)을 7분에 걸쳐 첨가하고 (-36.8°C), THF 5mL를 사용하여 나머지 포스포르아미데이트 화합물을 행구었다. 반응물을 0°C 에서 30분 동안 계속 교반하고, 반응에 이어서 LCMS를 수행하였다.

[0531] 반응 혼합물에 25 mL 5% 염수 및 25 mL 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기부를 분리한 다음, 20 mL 5% 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 황색 오일 2.47g을 수득하였다. 조생성물을 콤비플래쉬 (80 g 골드 칼럼, DCM 100% \rightarrow DCM/MeOH 90/10)에 의해 정제하였다. 화합물 B6을 백색 고체 (818.8 mg, 51%)로서 단리시켰다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 7H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.54 (br s, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.88 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 5H), 4.02 (dd, $J = 8\text{Hz}, 20\text{ Hz}$, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.23 (m, 9 H). ^{31}P NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.72, 3.65. ($\text{M}+\text{H}^+$) 709.

[0532] [0533] (2S)-이소프로필 2-((((1R,3R,4R,7S)-3-(2-아미노-6-옥소-1H-퓨린-9(6H)-일)-7-히드록시-2,5-디옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (401):

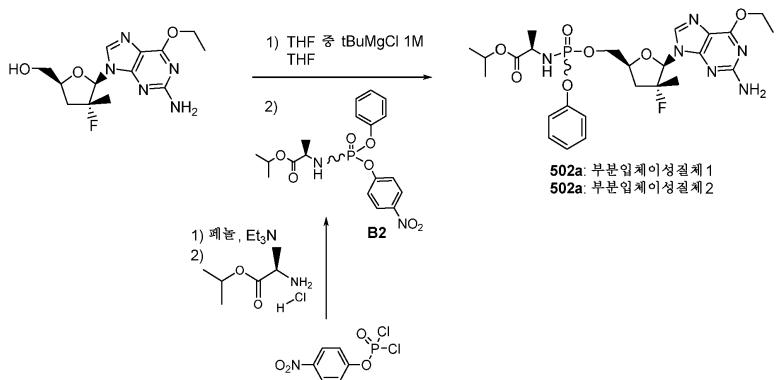
[0534] 에탄올 (17.5 mL) 중 B6 (350 mg, 0.484 mmol)의 용액에 Pd/C (128.7 mg, 0.121 mmol, 0.25 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 가열하고, 포름산암모늄 (152.6 mg, 2.42 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 30분 동안 계속 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 메탄올 3x10 mL로 헹구었다. 여과물을 농축시키고, 10 mL DCM 중에 용해시키고, 10 mL ¼ 포화 NaHCO_3 용액, 10 mL 물로 세척하였다. 제2 유기 용액을 10 mL DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 백색 고체 311 mg을 수득하였다. 이 조 생성물을 콤비플래쉬 (4 g 골드 칼럼 DCM 100% \rightarrow DCM/MeOH 90/10)를 사용하여 정제하였다. 화합물 7을 백색 고체 (237 mg, 79%)로서 단리시켰다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.54 (br s, 2H), 6.04 (m, 1H), 5.90-5.76 (m, 2H), 4.87 (sept, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.4 (m, 5H), 4.30 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J = 8\text{Hz}, 24\text{Hz}$, 1H), 3.85 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.16 (m, 6H). ^{31}P NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.85, 3.73. ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0535] 실시예 1C

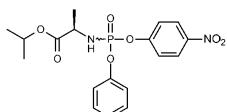
[0536] 화합물 502a

[0537] 반응식 2



[0539]

[0540] 중간체 B2:



[0541]

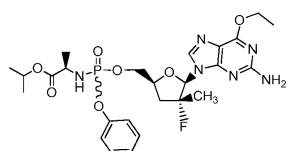
[0542] DCM (2 mL/mmol) 중 4-나트로페닐 디클로로포스페이트 (알드리치) (35.97 mmol)의 교반 용액에 DCM (2 mL/mmol) 중 페놀 (알드리치) (35.97 mmol) 및 TEA (39.57 mmol)의 용액을 -78°C에서 20분의 기간에 걸쳐 첨가

하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반한 다음, 0°C 에서 DCM (2mL/mmol) 중 D-알라닌 이소프로필 에스테르 히드로클로라이드 (35.97 mmol)를 함유하는 또 다른 등근 바닥 플라스크로 옮겼다. 혼합물에 15분의 기간에 걸쳐 TEA (31.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (45 mL)로 연화처리하고, 백색 고체를 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용액: 석유 에테르-석유 에테르/에틸 아세테이트 20%)에 의해 정제하여 목적 화합물을 80% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (d, J = 6.28 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.28 Hz, 3H), 1.40 (m, 3H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 5.01 (칠중선, J = 6.30Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.22 (dd, J = 1.74 및 8.95Hz, 2H); ³¹P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P); MS (ESI) m/z = 409.14 (MH^+).

[0543]

화합물 502a:



[0545]

무수 THF (4 mL) 중 3'-데옥시 뉴클레오시드 (0.803 mmol)의 용액에 질소 하에 실온에서 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1M) (1.69 mmol)에 이어서 DMSO (0.6 mL)를 적가하였다. 불균질 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. THF (2.4 mL) 중 화합물 B2 (0.964 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 주말 내내 방치하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 의 포화 수용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 H_2O 및 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (용액: $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2종의 순수한 부분입체이성질체를 수득하였다.

화합물 502a, 부분입체이성질체 1: 백색 고체; 14% 수율; ¹H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.09 (d, J = 6.24Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.24Hz, 3H), 1.13 (d, J = 21.79Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.11Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.11Hz, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.45 (q, J = 7.11Hz, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.83 (칠중선, J = 6.24Hz, 1H), 6.04-6.09 (m, 1H), 6.06 (d, J = 18.25Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.94 (s, 1H); ³¹P NMR (DMSO-d_6 , 161.98 MHz) δ (ppm) 3.6 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 581.12 (MH^+).

[0547]

화합물 502a, 부분입체이성질체 2: 백색 고체; 6% 수율; ¹H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.10 (d, J = 6.21Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.21Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.95Hz, 3H), 1.16 (d, J = 21.98Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.10Hz, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.12Hz, 2H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.81 (칠중선, J = 6.23Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.96Hz 및 12.72Hz, 1H), 6.09 (d, J = 18.27Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.99 (s, 1H); ³¹P NMR (DMSO-d_6 , 161.98 MHz) δ (ppm) 3.97 (s, 1P); MS (ESI) m/z = 581.08 (MH^+).

[0548]

실시 예 1D

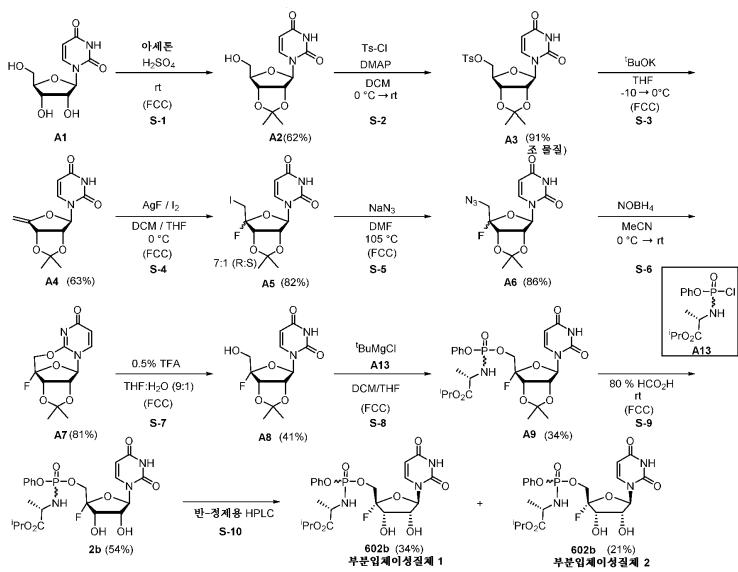
[0549]

4'-플루오로 뉴클레오시드의 제조

[0550]

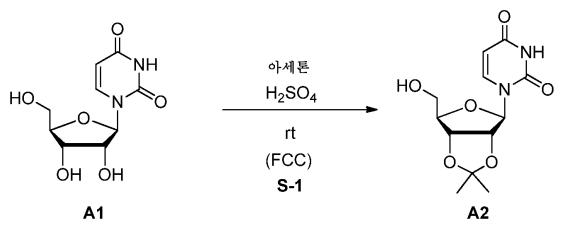
화합물 602b

[0552] (2종의 부분임체이성질체)



[0553]

단계 1:



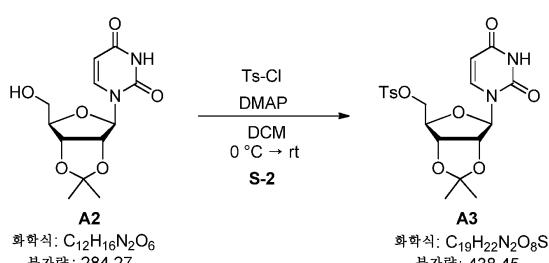
[0555]

우리딘 (10 g, 40.1 mmol)을 황산 (농축, 1.0 mL)을 함유하는 아세톤 (100 mL) 중에 용해시켰다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 100% DCM → 4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 아세토니드 A2 (98%) 11.0 g을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm) 분할 피크 2.3 및 2.49, 99.6A%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.50-2.60 (br-s, 1H), 3.79-3.90 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.71 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.03 (br s, 1H).

[0557]

단계 2:



[0559]

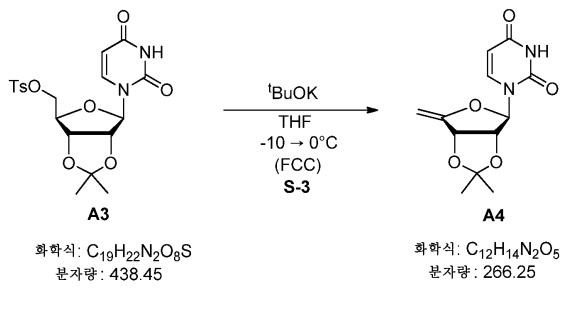
아세토니드 A2 (11.0 g, 38.7 mmol)를 디클로로메탄 (110 mL) 중에 혼탁시켰다. 디메틸아미노페리딘 (DMAP, 11.8 g, 96.8 mmol, 2.5 당량)을 첨가하고, 아세토니드가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고 (빙조), 토실 클로라이드 (8.85 g, 46.4 mmol, 1.2 당량)를 5번에 나누어 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 빙조를 제거하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 수성 HCl (1N, 2 x 100 mL), 수성 중탄산나트륨 (포화, 100

mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 토실레이트 (15.47 g, 91%)를 수득하였다. 조 생성물 A3 (NMR에 의한 순도; 약 86%)을 단계-3에 정제 없이 사용하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), 4.86 분; LCMS (m/e 327.05, M^+ -우라질); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.90 (dd, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 9.39 (br s, 1H).

[0561]

단계 3:



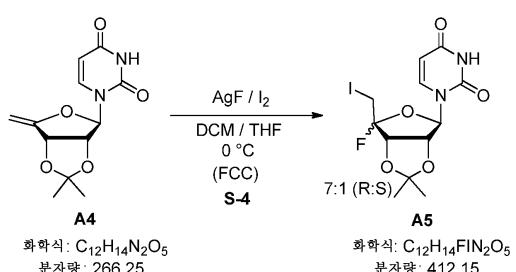
[0563]

조 토실레이트 A3 (39.5 g, 78.7 mmol)을 THF (100 mL) 중에 용해시키고, -10°C 로 냉각시켰다. 포타슘 t -부톡시드 (26.5 g, 236 mmol, 3 당량)를 첨가하여 고체 물질을 형성하였다. 추가의 THF 250 mL를 첨가하여 적절한 교반을 보장하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였으며, HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실리카겔 (60 g)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 100% DCM \rightarrow 4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 엔올 에테르 A4 13.2 g (62%)을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 272 nm), 3.24 분, 98% A; LCMS ($M^+ + 1$ m/e 267.09); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.75 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 9.60 (br s, 1H).

[0565]

단계 4:



[0567]

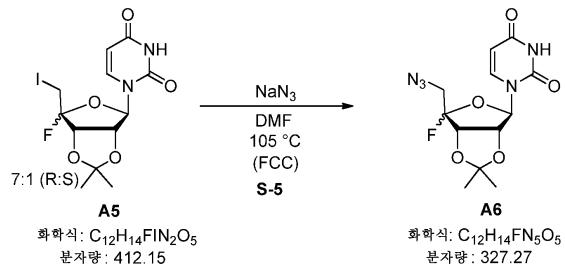
뉴클레오시드 엔올-에테르 A4 (7.34 g, 27.6 mmol, 1 당량) 및 미분된 플루오린화은 (17.5 g, 138 mmol, 5 당량)을 디클로로메탄 (520 mL, 불균질 혼합물의 적절한 교반을 보장하기 위해 DCM이 필요함)을 함유하는 플라스크에 첨가하였다. 혼탁액을 신속하게 교반하고, 0°C 로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, 아이오딘 (14.0 g, 55.2 mmol, 2 당량)을 THF (40 mL) 중에 용해시켰다. (아이오딘 용액을 제조하기 위해 DCM을 사용하는 경우에 는, DCM 중의 아이오딘의 제한된 용해도로 인하여 불완전한 반응이 유발된다.) 아이오딘 용액을 저속-첨가 짤 때기로 옮기고, 반응 혼합물에 70분에 걸쳐 첨가하였다. 이 첨가 속도는 7:1 비의 목적 이성질체 (R) 대 목적하지 않은 이성질체 (S)를 제공하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였으며, 이 시점의 HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 NaHSO_3 및 NaHCO_3 (각각 5 중량%, 총 부피 300 mL)의 수용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, 필터 패드를 DCM으로 세척하였다. 2상 혼합물을 분리 짤 때기로 옮기고, 상을 분리하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 약 11 g을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0 \rightarrow 60 % EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 A5를 베이지색 고체로서 수득하였다. 조 고체를 DCM (20 mL) 중에 용해시킨 다음, 헵탄 (200

mL)에 첨가하여 백색 고체 (A5, 10.4 g, 82 %)로서의 A5를 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm); **A5** (4.18 및 4.38 분) 97% A, 7:1 R:S; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -101.91 (1F, **A5-R**, 주), -94.16 (0.165 F, 부, **A5-S**).

[0569]

단계 5:



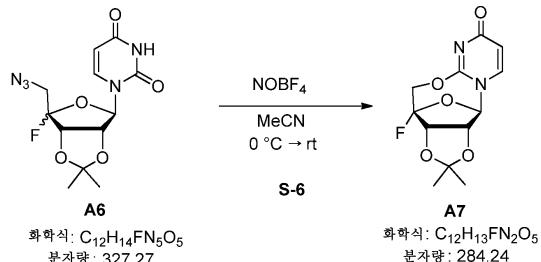
[0571]

아이오도플루오린화 뉴클레오시드 A5 (2.4 g, 5.8 mmol, 1 당량)를 DMF (24 mL) 중에 용해시켰다. 아지드화나트륨 (1.9 g, 29 mmol, 5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 100°C에서 밤새 가열하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되지 않았음을 나타내었다. 추가의 아지드화나트륨 (378 mg, 5.8 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 반응을 추가 105분 동안 계속하였다. HPLC 분석은 반응이 거의 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (75 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 분리 짤때기로 옮기고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (4 x 50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0 → 60 % EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 목적 아지드 A6 (86 %) 1.63 g을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm); **A6**, 3.96 분, 4.09 분; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (br s, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.70 (1F, **A6-R**, 주), -102.10 (0.280 F, **A6-S**, 부).

[0573]

단계 6:



[0575]

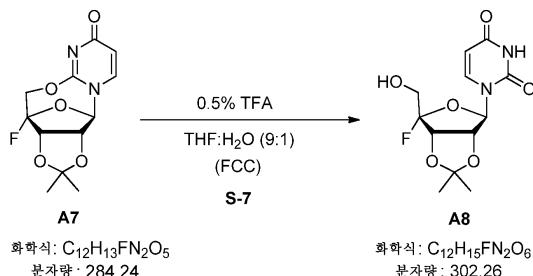
아지도 뉴클레오시드 A6 (0.988 g, 3.2 mmol, 1 당량)을 아세토니트릴 (10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 (빙조), 니트로실 테트라플루오로보레이트 (1.06 g, 9.06 mmol, 3 당량)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 50% 염수/50% Na₂HPO₄ (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 분리 짤때기로 옮기고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 A7 0.699 g (81%)을 수득하였다. 조 물질을 단계 7에 추가 정제 없이 사용하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm); **A7**, 2.77 분; LCMS (M⁺1, m/e = 285).

[0577]

[0578]

단계 7:



[0579]

[0580]

뉴클레오시드 A7 (699 mg, 2.5 mmol, 1 당량)을 THF (6.3 mL) 및 물 (0.7 mL) 중에 용해시켰다. TFA (35 μL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 갑집 하에 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 100% DCM → 4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 히드록시메틸 뉴클레오시드 A8 308 mg (41%)을 수득하였다.

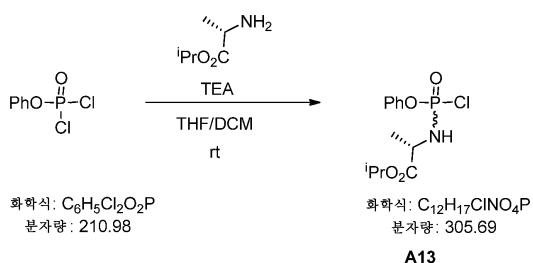
HPLC (방법 A, 254 nm); **A8**, 2.74 분; LCMS ($M-1, m/e = 301$); 1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.41 (br s, 1H), 3.82 (d, 2H), 5.10 (d, 1H),
5.24 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.06 (br s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz,
 $CDCl_3$) δ -115.65.

[0581]

[0582]

단계 8a:



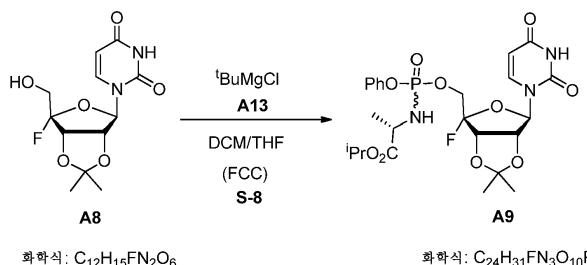
[0583]

[0584]

페닐 디클로로포스페이트 (495 μL, 3.31 mmol, 1 당량)를 THF 중에 용해시켰다. 혼합물을 -66°C로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, DCM (6 mL) 중 이소프로필 알라닌 (583 mg, 3.48 mmol, 1.05 당량)의 용액을 제조하였다. 이 용액을 디클로로포스페이트의 용액에 5분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (966 μL, 6.95 mmol, 2.1 당량)을 온도를 -66°C로 유지하면서 3분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 25분 동안 교반하고, 이 용액을 단계 8에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0585]

단계 8:



[0586]

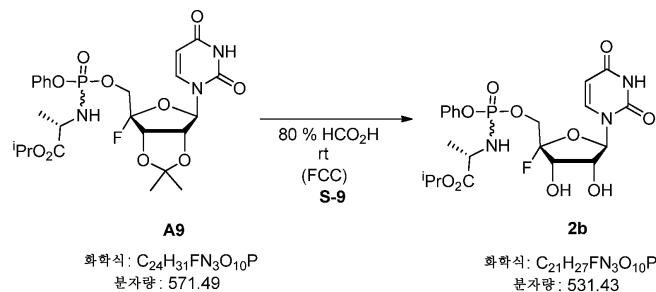
뉴클레오시드 A8 (500 mg, 1.65 mmol, 0.5 당량)을 THF (5 mL) 중에 용해시켜 깨끗한 용액을 형성하였다. 혼합물을 교반하고, -43°C로 냉각시켰다. t-부틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 1M, 3.64 mL, 3.64 mmol, 1.1 당량)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 50°C로 냉각시키고, 클로로포스파미데이트 A13 (3.31 mmol, 1 당량)의 용액을 시린지를 통해 7분에 걸쳐 적가하였다. (용액은 갈색이 되었고 탁해졌다.) 혼합물을 30분 동안 교반하

고, HPLC에 의해 분석하였다. 혼합물을 0°C로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 염수 (5%, 10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 분리 할때기로 옮기고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 100% DCM → 4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 포스포르아미데이트 부분입체이성질체의 혼합물 A9 324 mg (34%)을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm); A9, 4.87 분, 4.95 분 1.8:1 비의 부분입체이성질체;
 LCMS (M^-1 , $m/e = 570$); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (m, 6H), 1.31 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.20, 7.28 (m, 6H), 9.22, 9.41 (2s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -113.99 (m, 1F), -113.53 (m, 0.6F); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl₃), 2.33, 2.32 (2s, 1P).

[0588]

단계 9:



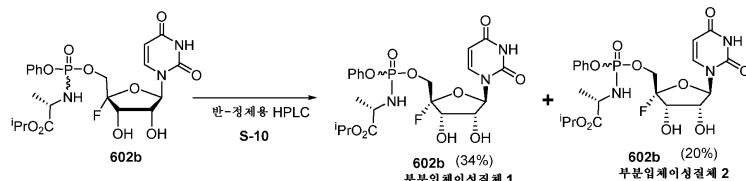
[0589]

뉴클레오시드 A9 (548 mg, 0.959 mmol, 1 당량)를 포름산 (80%, 35 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 3시간 45분 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 분리 할때기로 옮기고, 염수 (35 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 100% DCM → 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 포스포르아미데이트 부분입체이성질체의 혼합물 602b 296 mg (58%)을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm); 2b, 3.80 분; LCMS ($m/e = 532$ ($M^+ + 1$), 512($M^+ - F$));
 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.18 (m, 6H), 1.28 (m, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.28 (m, 3H), 4.47 (dd, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.60 (d, 0.3H), 5.65 (d, 0.67H), 5.96 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.51 (d, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -123.73 (m, 2.2 F), -123.96 (m, 1F); ^{31}P NMR (162 MHz, CD₃OD), 3.43 (m, 2.2P), 3.59 (m, 1P).

[0590]

단계 10: 602b의 부분입체이성질체의 반-정제용 HPLC 분리



[0591]

부분입체이성질체의 혼합물 602b를 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 (2) 및 정제방법 A를 사용하여 분리하였다. 602b 대략 290 mg을 메탄올/헵탄 (80:20) 2 mL 중에 용해시켜 145 mg/mL 용액을 제공하였다. 4개의 500 μL 주입물을 제조하였다. 분리물로부터의 분획을 분석용 HPLC (방법 B)에 의해 분석하였다. 적합한 분획을 합하고, 농축시켜 602b 부분입체이성질체 1 (13.99분, 97.6 A%, >99.9% de) 50 mg (34%) 및 602b 부분입체이성질체 2 (19.50분, 96.8 A%, 94.2% de) 30 mg (20%)을 수득하였다.

[0592]

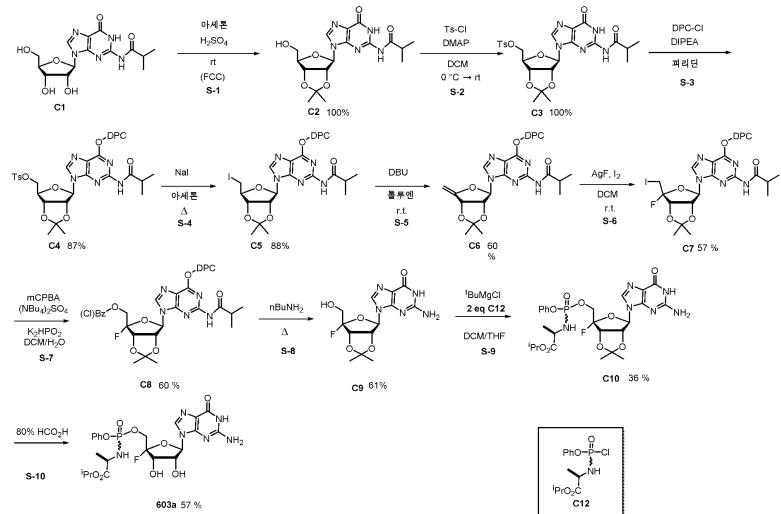
정제방법 A: GX-281 액체 취급기 및 322 펌프가 구비된 길슨(Gilson) 정제용 HPLC 시스템. 페노메넥스 루나 C18(2) 칼럼, 150x21.20 mm, 5 μm. 이동상 40/60 MeOH/물. 유량 = 22 mL/분.

[0597] HPLC 방법 B: 루나 C18 (2), 5 μ m, 3.0 x 150 mm. 이동상: 45% 메탄올:물 (등용매). 유량 = 0.6 mL 분⁻¹, 실행시간 25분. DAD 검출기로 214 및 260 nm에서 모니터링하였다.

[0598] HPLC 방법 A: 다이오드 어레이 검출기가 구비된 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies) 1100 시리즈 HPLC. 이동상: ACN/NH₄OAc pH 4.4 완충액 (10분에 걸쳐 5% → 80 %); 유량 = 1.4 mL 분⁻¹. DAD 검출기로 254 및 272 nm에서 모니터링하였다.

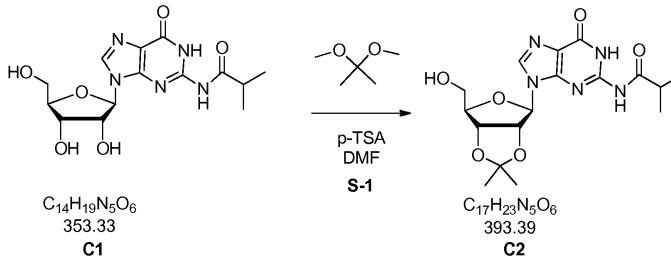
[0599] 화합물 603a

[0600] (단일 부분입체이성질체)



[0601]

[0602] 단계 1:



[0603]

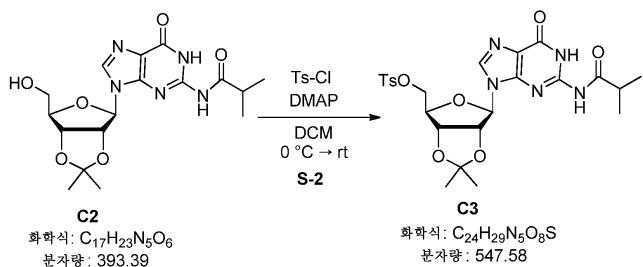
[0604] 뉴클레오시드 C1 (10 g, 28.3 mmol)을 디메톡시프로판 (50 mL, 408 mmol, 14.4 당량) 및 디메틸포름아미드 (DMF, 50 mL)의 1:1 혼합물을 중에 용해시켰다. p-톨루엔솔폰산 1수화물 (p-TSA, 2.05 g, 10.77 mmol, 0.380 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 처음에, 0.1 당량의 p-TSA를 첨가하고; 24시간 후, 반응은 단지 50%만 완결되었다. 추가 분취량의 p-TSA (총 0.28 당량)가 반응을 완결시키기 위해 요구되었다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 잔류물을 딜크로로메탄 (DCM, 300 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 분리 할때기로 옮기고, 포화 중탄산나트륨 용액 (300 mL)으로 세척하였다. 수성상을 DCM 2 x 100 mL로 역추출하고, 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 C2 (1.2 g, 108%)를 수득하였다. (¹H NMR 분석은 조 생성물이 DMF를 함유함을 나타내었다).

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 3.4 분; LCMS (M⁺-1 m/e = 392) ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.65 (sept, 1H), 2.37 (br s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (a-t, 6H).

[0605]

[0606] 단계 2:



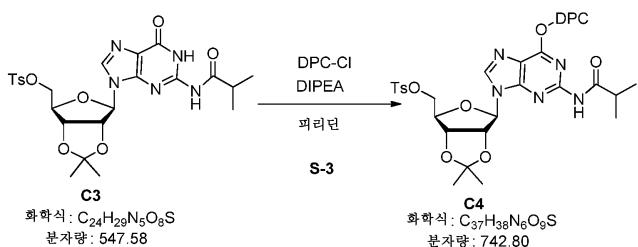
[0607]

조 뉴클레오시드 C2 (12.1 g, 28.3 mmol)를 디클로로메탄 (DCM, 125 mL) 중에 아르곤 하에 용해시켰다. 디메틸아미노페리딘 (DMAP, 8.6 g, 70.8 mmol, 2.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 토실 클로라이드 (TsCl, 7.0 g, 36.8 mmol, 1.3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 추가 30분 동안 교반되도록 하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 분리 할때기로 옮기고, DCM (125 mL)으로 회석하였다. DCM 용액을 1M HCl (2 x 100 mL), 포화 중탄산염 용액 (100 mL), 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 혼합물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 목적 생성물 C3 (101%, DMF 함유) 15.73 g을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 4.78 분; LCMS ($M^++1, m/e = 548$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.11 (br s, 1H) 9.20 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.22 (dd, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 2.61 (sept, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).

[0609]

[0610] 단계 3:



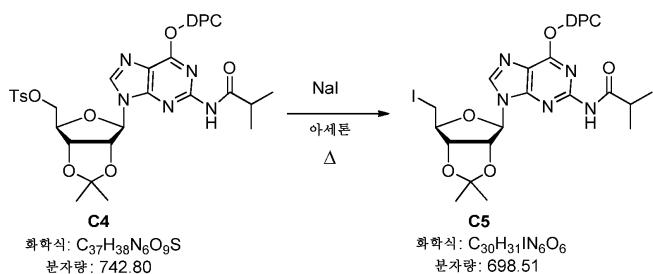
[0611]

뉴클레오시드 C3 (8.0 g, 14.6 mmol)을 피리딘 (80 mL) 중에 아르곤 분위기 하에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 5.08 mL, 29.2 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 이어서 디페닐카르바모일 클로라이드 (DPC-Cl, 3.72 g, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 물 (15 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (150 mL)을 함유하는 분리 할때기로 옮겼다. DCM 용액을 수성 HCl (1M, 100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0 → 50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 C4 (87%) 9.5 g을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 6.53 분; LCMS ($M^++1, m/e = 743$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (m, 12H), 6.92 (d, 2H), 5.91 (d, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 2.61 (sept, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18 (2d, 6H).

[0613]

[0614] 단계 4:



[0615]

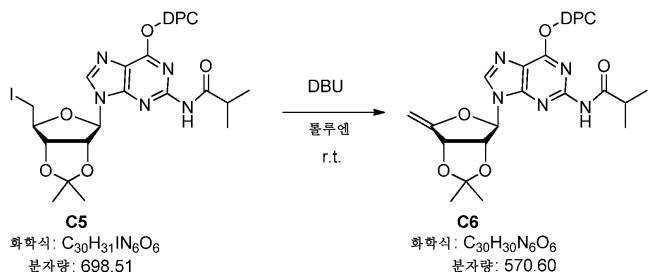
[0616]

뉴클레오시드 C4 (9.5 g, 12.8 mmol)를 아세톤 (100 mL) 중에 아르곤 분위기 하에 용해시켰다. 아이오딘화나트륨 (13.4 g, 89.6 mmol, 7 당량)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류하였다. LCMS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 갑암 하에 농축시켰다. 혼합물을 DCM (100 mL)을 함유하는 분리 할때기로 옮기고, 5% 중탄산나트륨 및 5% 티오황산나트륨의 혼합물 (총 75 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 갑암 하에 농축시켜 암색 발포체 9 g을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0 → 50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 C5 (88%) 7.82 g을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 6.39 분; LCMS ($M^++1, m/e = 699$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.30 (m, 10H), 6.00 (d, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (m, 6H).

[0617]

[0618] 단계 5:



[0619]

[0620]

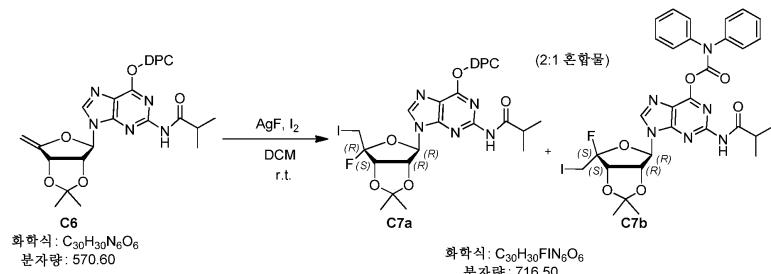
뉴클레오시드 C5 (7.82 g, 11.2 mmol)를 톨루엔 중에 용해시켰다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU, 5.0 mL, 33.6 mmol, 3 당량)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 약 64시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL)으로 회석하였다. 이 혼합물을 추가량의 DCM (100 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL)과 함께 분리 할때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 갑암 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0 → 4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 목적 생성물 C6 (60%) 3.83 g을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 6.04 분; LCMS ($M^++1, m/e = 571$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.27 (m, 10H), 6.11 (s, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.19 (m, 6H).

[0621]

[0622]

단계 6:



[0623]

[0624]

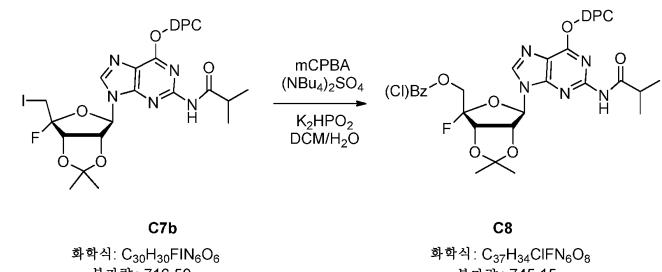
뉴클레오시드 C6 (1.1 g, 1.9 mmol)을 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 새로이 분쇄된 플루오린화은 (1.22 g, 9.6 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 별도의 플라스크에서, 아이오딘 (627 mg, 2.5 mmol, 1.3 당량)을 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 아이오딘 용액을 뉴클레오시드의 용액에 30분에 걸쳐 적가하였다. 5분 동안 교반한 후, HPLC 분석은 반응이 완결되지 않았음을 나타내었다. 추가 5 당량의 분쇄된 플루오린화은 (1.22 g, 9.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 고체 아이오다이드 (0.5 당량, 125 mg)를 5분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 5% 중탄산나트륨 및 5% 티오황산나트륨의 혼합물 20 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 셀라이트™를 통해 여과하고, 분리 깔때기로 옮겼다. (일부 미분된 고체는 셀라이트™ 여과에 의해 제거되지 않고, 유기 상 중에 존재하였다.) 유기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 (1.45 g)을 수득하였다. 조 생성물은 C7a 및 C7b의 2:1 혼합물이었다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0 → 50% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 부분입체이성질체 C7a (29%) 396 mg을 수득하였다. 또 다른 반응에서, 크로마토그래피 후 목적 부분입체이성질체 C7a를 "S" 부분입체이성질체"의 21% 단위 수율이 수반된 57% 수율로 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 6.47 분; LCMS ($M^+ + 1, m/e = 717$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.01 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (m, 10H), 6.27 (s, 1H), 6.10 (dd, 1H), 5.10 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.61 (sept, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$); δ -101.14 (m, 1F).

[0625]

[0626]

단계 7:



[0627]

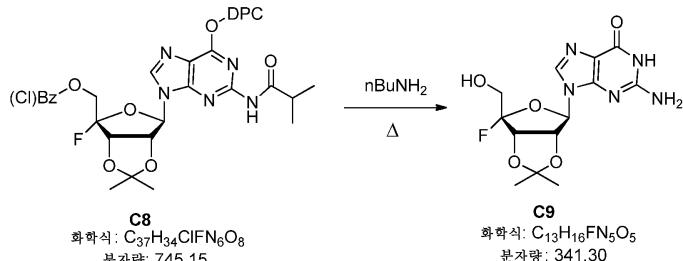
[0628]

뉴클레오시드 C5 (837 mg, 1.17 mmol)를 DCM (17 mL) 중에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 물 (1 mL) 중 인산수소칼륨 (306 mg, 1.76 mmol, 1.5 당량)의 용액을 제조하였다. 비스(테트라부틸암모늄) 술페이트 (물 중 50%, 2.34 mL, 1.17 mmol, 1.31)와 함께 이 용액을 뉴클레오시드의 용액에 첨가하였다. m-클로로페벤조산 (mCPBA, 1.21 g, 7.02 mmol, 6 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 급속하게 밤새 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 5% 중탄산나트륨 및 5% 티오황산나트륨의 혼합물 (총 부피 20 mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 0 → 50% EtOAc/헵탄)에 의해 정제하여 목적 생성물 C8 (525 mg, 60%)을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 6.93 분; LCMS ($M^+ + 1$, $m/e = 745$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (br s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 12H), 6.25 (s, 1H), 6.11 (dd, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.49 (a-t, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -110.89 (m, 1F).

[0629]

단계 8:



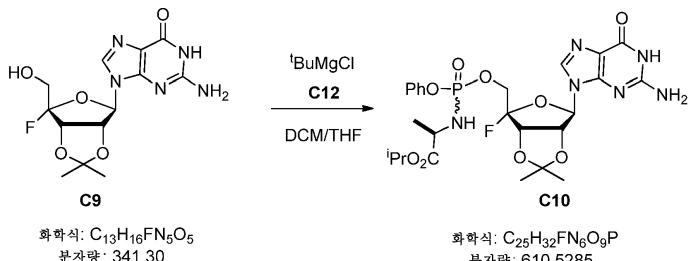
[0631]

뉴클레오시드 C8 (1.92 g, 2.58 mmol)을 n-부틸 아민 (19 mL) 중에 용해시켜 녹색 용액을 형성하였다. 혼합물을 교반하고, 80°C로 30분 동안 가열하였다. (용액의 색상이 적색으로 변하였다). HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. DCM (20 mL)을 적색 오일에 첨가하여 농후한 침전물을 형성하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 풍부한 양의 차가운 DCM으로 세척하여 백색 고체를 수득하였다. 이 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 목적 생성물 C9 (61%) 538 mg을 수득하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 2.66 분; LCMS ($M^- + 1$, $m/e = 340$); 1H NMR (400 MHz, $MeOD$) δ 7.87 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.44 (dd, 1H), 5.17 (dd, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.90 (m, 1F).

[0633]

단계 9:



[0635]

(2R)-이소프로필 2-((클로로(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 C12의 제조. 페닐 디클로로포스페이트 (437 μL , 2.93 mmol)를 THF (4 mL) 중에 용해시키고, 드라이 아이스/아세톤을 사용하여 -66°C로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, D-Ala 이소프로필 에스테르 (516 mg, 3.08 mmol, 1.05 당량)를 DCM (5 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 디클로로포스페이트의 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 트리에틸아민 (855 μL , 6.15 mmol, 2.1 당량)을 5분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 -66°C에서 30분 동안 교반하였다. 클로로포스포르아미데이트 시약 C12의 형성이 완결되었음을 1H NMR, ^{31}P NMR 및 LCMS에 의해 나타났다.

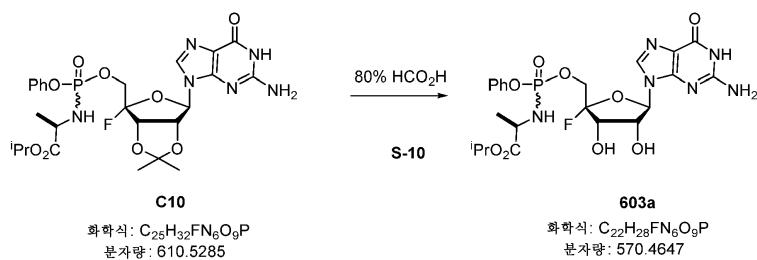
LCMS ($M^- - Cl + OH - 1$, $m/e = 286$); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (1P), 7.72 (1P).

[0637]

뉴클레오시드 C9 (500 mg, 1.46 mmol, 0.5 당량)를 THF (5 mL) 중에 혼탁시키고, -66°C로 냉각시켰다. t-부틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 M, 3.22 mL, 3.22 mmol, 1.1 당량)을 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서 클로로포스페이트 C12 (상기 제조한 것)를 8분에 걸쳐 첨가하였다. 드라이 아이스 조를 빙조로 대체하고, 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 20% 염화나트륨 ($NaCl$, 25 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 용액을 염수 (25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (0 → 10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 C10 (36%)을 단일 부분입체이성질체 317 mg으로서 수득하였다.

이후의 칼럼 것으로 85% 순도의 추가의 생성물 365 mg (41%)을 제공하였다.

HPLC (방법 A, 254 nm), RT 6.26 분 ; LCMS (M^++1 , $m/e = 611$).

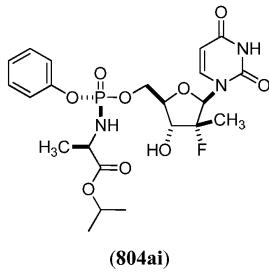


뉴클레오시드 C10 (315 mg, 0.52 mmol)을 80% 포름산 (15 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 15시간 동안 교반되도록 하였다. HPLC 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 갑압 하에 농축시키고, 조물질을 플래쉬 칼럼-크로마토그래피 (실리카 젤, 0→10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 3a (57 %)를 단일 부분입체이성질체 168 mg으로서 수득하였다.

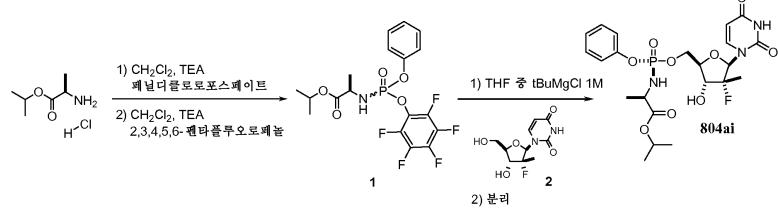
HPLC (방법 A, 254 nm), RT 3.52 분; LCMS ($M^++1, m/e = 571$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.56 (br s, 2H), 6.03 (m, 2H), 5.92 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.14 (m, 6H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz); δ -120.7 (m, 1F); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6), δ 3.53 (1P).

pH 4.4 완충액 (10분에 걸쳐 5% → 80%). 유량 = 1.4 ml 분⁻¹. DAD 검출기로 254 및 272 nm에서 모니터링하였다.

부분입체이성질체적으로 순수한 D-알라닌, N-((R_p,2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸-P-페닐-5'-우리딜릴)-, 1-메틸에틸 에스테르 화합물 (804ai)의 제조

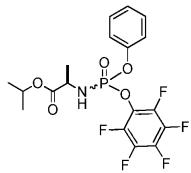


민족극 1



[0650]

화합물 1



[0651]

[0652]

무수 CH_2Cl_2 (1.05 mL/mmol) 중 D-알라닌 이소프로필 에스테르 히드로클로라이드 (47.7 mmol)의 교반 용액에 TEA (98.30 mmol)를 -70°C 에서 15분에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물에 무수 CH_2Cl_2 (1.05 mL/mmol) 중 폐닐 디클로로포스페이트 (47.7 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 추가 30분 동안 교반한 다음, 2시간에 걸쳐 0°C 로 가온되도록 하였다. 이 혼합물에 CH_2Cl_2 (50 mL) 중 펜타플루오로페놀 (47.7 mmol) 및 TEA (52 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 염을 여과하고, CH_2Cl_2 로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 TBME (150 mL)로 연화처리하였다. 불균질 혼합물을 여과하고, 고체를 TBME로 행구었다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 20%의 혼합물 (100 mL)로 연화처리하였다. 혼탁액을 여과하고, 고체를 헥산/에틸 아세테이트 20%의 혼합물로 행구고, 건조시켜 목적 화합물 1을 단일 이성질체로서 11% 수율로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.23-1.26 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 7.02 \text{ Hz}$,

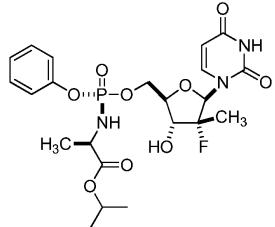
3H), 3.94 (dd, $J = 9.47 \text{ Hz}$ 및 12. Hz, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 7.19 -

7.27 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H).

[0653]

[0654]

D-알라닌, $\text{N}-((\text{R}_p, 2'\text{R})-2'-\text{데옥시}-2'-\text{플루오로}-2'-\text{메틸}-\text{P}-\text{페닐}-5'-\text{우리딜릴})-$, 1-메틸에틸 에스테르 (804ai)



(804ai)

[0655]

[0656]

화합물 2를 공개된 절차에 따라 제조하였다. 질소 하에 -5°C 에서 THF (3.92mL/mmol) 중 화합물 2 (4.23 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1M) (8.92 mmol)를 적가하였다. 불균질 반응 혼합물을 -5°C 에서 30분 동안 및 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 -5°C 로 냉각시키고, THF (18 mL) 중 화합물 1 (5.07 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -5°C 내지 0°C 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 -5°C 에서 HCl 1N의 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 H_2O , 수성 Na_2CO_3 5%, H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (용리액: 100% CH_2Cl_2 \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)에 의해 정제하여 순수한 목적 이성질체를 백색 분말로서 77% 수율로 수득하였다.

[0657]

순수한 이성질체의 결정 구조를 얻었다. 결정 구조는 화학식 804ai의 R_p 이성질체에 상응하는 순수한 이성질체를 나타내었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.25 (d, *J* = 6.26 Hz, 6H), 1.33 (d, *J* = 22.32Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.97Hz, 3H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.72-3.98 (m, 3H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 2H), 5.03 (sept, *J* = 6.22Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 2.29Hz 및 8.19Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 19.05Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 2H), 8.43 (brs, 1H); ³¹P NMR (161.98 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.29 (s, 1P). LCMS (ESI+) *m/z* 530.2 [M+H]⁺ 100%. LCMS (ESI-) *m/z* 528.2 [M-H]⁻ 100%.

[0658]

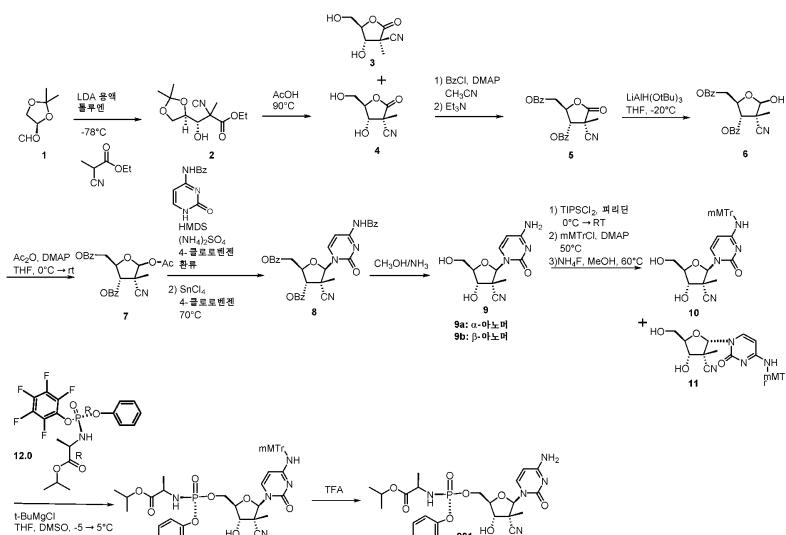
실시 예 1F

[0660]

2'-시아노, 아지도 및 아미노 뉴클레오시드의 제조

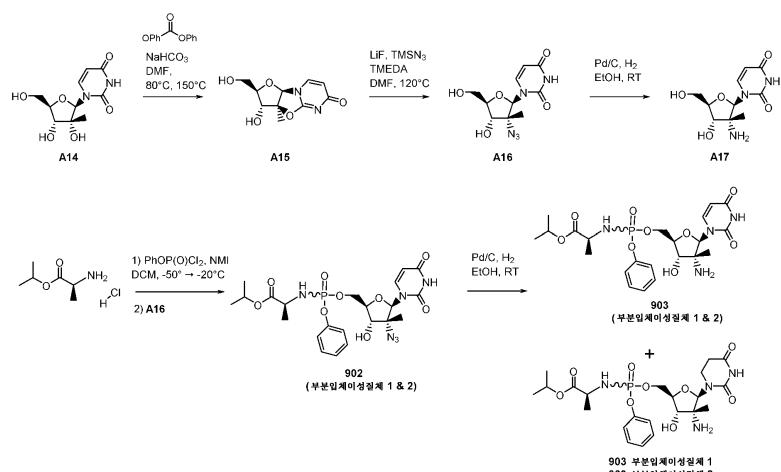
[0661]

반응식 1



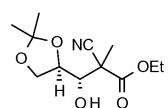
[0662]

반응식 2



[0664]

예 텐 2-시아노-3-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-메틸부타노에이트 (A2):

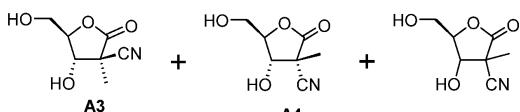


[0666]

5L 플랜지 플라스크에 온도계, 질소 유입구, 균압 적하 깔때기, 베블러 및 수바실을 장착하였다. 메틸 리튬 용액 (956 mL, 디에틸에테르 중 1.6M, 1.7 당량)을 첨가하고, 용액을 약 -25°C로 냉각시켰다. 디이소프로필 아민

(214 mL, 1.7 당량)을 적하 깔때기를 사용하여 약 40분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 교반되도록 두어, 밤새 주위 온도로 가온되도록 하였다. $\text{CO}_{2(s)}$ /아세톤 냉각을 LDA 용액에 적용하여, 약 -70°C로 냉각시켰다. R-글리 세르알데히드 디메틸아세탈 용액 (DCM 중 50%)을 35°C의 조 온도에서 ~100 mbar로 증발시켜 DCM을 제거한 다음, 진공 하에 무수 헥산 (2x100 mL)과 공비혼합하였다. 새로운 알데히드 (120 g, 0.9 mol) 및 에틸 2-시아노프로 피온이오네이트 (170 mL, 1.5 당량)를 1L 동근 바닥 플라스크에 넣고, 이를 툴루엔 (800 mL)으로 채웠다. 이 용액을 $\text{CO}_{2(s)}$ /아세톤 조에서 냉각시키고, 반응 혼합물의 내부 온도를 -55°C보다 차갑게 유지하면서 캐뉼라를 통해 LDA 용액에 약 50분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 냉각시키면서 (내부 온도는 천천히 ~ -72°C로 떨어짐) 90분 동안 교반한 다음, 수조를 사용하여 실온으로 30분에 걸쳐 가온하였다. 이 용액을 엘음/물 1.5L 중 NaH_2PO_4 300g의 인산이수소나트륨 용액에 약 10분에 걸쳐 빙조 냉각시키면서 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 여과하고, 분리 깔때기로 옮기고, 분배하였다. 고체를 추가로 EtOAc (2 x 1L)로 세척하고, 세척물을 사용하여 수중을 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 오일은 가수분해된 조물질이었다.

[0668] 3-시아노-4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-온

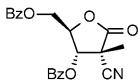


[0669]

조 오일을 아세트산 (1.5 L, 물 중 66%)에 녹이고, 1시간에 걸쳐 90°C로 가열한 다음, 그 온도에서 1시간 동안 유지하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되면, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 툴루엔 (2x500 mL)과 공비혼합하였다. 생성된 오일을 이전 합성으로부터의 일부 혼합 물질과 합하고, 두 부분으로 (각각 실리카 ~1.25L, DCM 중 0→12.5%→25→50% EtOAc) 칼럼 처리하였다. 두 주요 스팟의 하부가 목적 물질이고; 이 물질을 주 성분으로서 함유하는 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 3개 부분입체이성질체 (15:8:2)의 혼합물로서의 갈색 오일 85.4 g을 수득하였다.

[0671]

((2R,3S,4R)-3-(벤조일옥시)-4-시아노-4-메틸-5-옥소테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트 (A5):



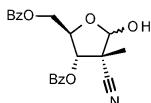
[0672]

2L 3구 동근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기, 온도계 및 균압 적하 깔때기 (질소 하)를 장착하였다. 아세토 니트릴 (1.5L) 중 3-시아노-4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-온 (85.4 g, 0.50 mol)을 첨가하고, 이어서 4-디메틸아미노프리딘 (700 mg) 및 벤조일 클로라이드 (128 mL, 2.2 당량)를 첨가하였다. 최종적으로, 트리에틸아민 (167 mL, 2.4 당량)을 적하 깔때기를 사용하여 10분에 걸쳐 첨가하였다. 트리에틸아민의 첨가는 온화한 발열을 수반하였고, 내부 온도를 25°C 미만으로 유지하기 위해 냉수조를 추가하여 이를 제거하였다. 반응물을 주위 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2.5L) 및 반포화 염수 (2.5L)를 함유하는 분리 깔때기로 옮기고, 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (1.5L)로 재추출하였다. 합한 유기 층을 50% 중탄산 나트륨/25% 염수 (1.5L)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성된 갈색 고체를 헥산/클로로포름으로 부터 2회 재결정화하여 목적 순도의 생성물 ~15g을 수득하였다. 재결정화로부터의 모액을 클로로포름/헥산으로 부터 수회 추가 재결정화하여 추가의 생성물 15g을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8.11 (dm, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.98 (dm, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.66 (tm, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (tm, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (tm, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.43 (tm, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 5.54 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.02 (m, 1H), 4.77 (dd, $J = 12.7$, 3.5Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 12.7$, 4.7Hz, 1H), 1.88 (s, 3H).

[0674]

3,5-디-0-벤조일-2-C-시아노-2-C-메틸-D-리보푸라노스 (A6):

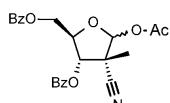


[0676]

[0677] 무수 테트라히드로푸란 (650 mL) 중 A5 (81.08 mmol)의 용액에 불활성 분위기 하에 -35°C에서, LiAlH(OtBu)₃ (테트라히드로푸란 중 1.0 M, 21.7 mmol)을 20분 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 1시간 동안 교반하고, 온도를 0°C 미만으로 유지하면서 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 백색 혼탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 총을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 목적 중간체를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0678] MS (ESI) $m/z= 404$ (MNa⁺).

[0679] 1-O-아세틸-3,5-디-O-벤조일-2-C-시아노-2-C-메틸-D-아라비노푸라노스 (A7):

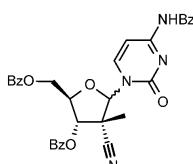


[0680]

[0681] 무수 테트라히드로푸란 (420 mL) 중 A6 (81.0 mmol)의 용액에 불활성 분위기 (질소) 하에 0°C에서, 아세트산 무수물 (405.0 mmol)에 이어서 4-디메틸아미노페리딘 (8.1 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에 부분적으로 농축시키고, 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 분배한 다음, 분리 할때기로 옮겼다. 유기 총을 추출하고, 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 [용리액: 석유 에테르/에틸 아세테이트: 0 → 100%]에 의해 정제하여 총 수율 96% (2 단계)로 α, β 당 혼합물 A7을 수득하였다.

[0682] MS (ESI) $m/z= 869.2$ (2MNa⁺).

[0683] 3',5'-디-O-벤조일-2'-C-시아노-2'-C-메틸-4-벤조일-α,β-시티딘 (A8):

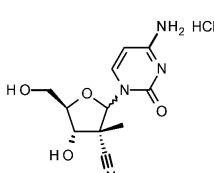


[0684]

[0685] 4-클로로벤젠 중 N-벤조일 시토신 (23.62 mmol) 및 촉매량의 황산암모늄의 혼탁액 (60 mL)에 HMDS (70.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 140°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 불활성 분위기 하에 제거하고, 잔류물을 4-클로로벤젠 (20 mL)에 녹였다. 이어서, 클로로벤젠 (40 mL) 중 7 (11.81 mmol)을 반응 혼합물에 적가하고, 이어서 SnCl₄ (23.62 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석하였다. 백색 혼탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 총을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 α, β 혼합물로서의 목적 뉴클레오시드를 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0686] MS (ESI) $m/z= 598.2$ (MH⁺).

[0687] 2'-C-시아노-2'-C-메틸-α,β-시티딘, 히드로클로라이드 형태 (A9):



[0688]

[0689] 7N 메탄올성 암모니아 (150 mL) 중 A8 (11.8 mmol)의 혼탁액을 스테인레스강 압력 반응기 내에서 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 물로 희석하고, 분리 할때기로 옮겼다. 수성 총을 디클로로메탄

으로 추출하고, 물을 감압 하에 제거하였다. 조 잔류물을 에탄올 (50 mL)로 희석하고, 디옥산 중 1.25 N HCl 10 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이어서 무수 에탄올과 3회 공-증발시켜 침전물을 수득하였으며, 이를 여과하고, 무수 에탄올로 세척하여 백색 고체로서의 순수한 목적 화합물을 총 수율 41% (2 단계)로 수득하였다 (57/43 α, β 혼합물).

¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ (ppm) 1.15 (s, 3Hβ), 1.51 (s, 3Hα), 3.45-3.95 (m, 3Hα,β), 4.00-4.10 (m, 1Hα,β), 4.98 (brs, 1Hα), 5.29 (brs, 1Hβ), 5.80 (d, *J* = 7.40Hz, 1Hβ), 5.89 (d, *J* = 7.40Hz, 1Hα), 5.95 (s, 1Hα), 6.22 (s, 1Hβ), 6.42 (brd, 1Hα,β), 7.53 (brs, 1Hα,β), 7.76 (d, *J* = 7.40Hz, 1Hα), 7.89 (brs, 1Hα,β), 7.96 (d, *J* = 7.40Hz, 1Hβ); MS (ESI) *m/z*= 267 (MH⁺).

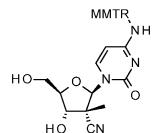
[0690]

화합물 A9b: 백색 고체 A9를 메탄올/ 트리에틸아민 / 물의 혼합물로 연화처리하고, 여과하여 α-아노미로서의 회백색 고체 A9a 및 여과물을 수득하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 [용리액: DCM/메탄올: 80/20, 1% Et₃N 포함]에 의해 정제하여 목적 β-아노미 A9b를 수득하였다.

회백색 고체, ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ (ppm) 1.13 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 3H), 5.26 (brt, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.42Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.38 (brd, 1H), 7.29 (brd, 2H), 7.88 (d, *J* = 7.42Hz, 1H); MS (ESI) *m/z*= 267 (MH⁺).

[0692]

화합물 A10:



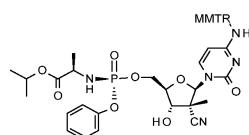
[0694]

건조 피리딘 (16 mL) 및 DMF 중 화합물 A9 (2.31 mmol)의 용액에 TIPSCl₂ (2.54 mmol)를 질소 분위기 하에 적가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, DMAP (2.31 mmol) 및 mMTrCl (2.77 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 55°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액에 천천히 첨가하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 MeOH (16 mL)로 희석하고, NH₄F (11.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 [용리액: DCM → DCM/MeOH 95/5]에 의해 정제하여 목적 β-뉴클레오시드 10 (270 mg, 베이지색 밤포체, 총 수율 22%) 및 α-뉴클레오시드 A11 (416 mg)의 혼합물을 수득하였다.

화합물 A10 : δ (ppm) 0.97 (s, 3H), 3.51-3.87 (m, 4H), 3.71(s, 3H), 5.23 (brt, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.50Hz, 1H), 6.35 (brd, *J* = 4.50Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 7.40Hz, 1Hβ), 6.80-7.40 (m, 14H), 7.80 (d, *J* = 7.50Hz, 1H), 8.51 (brs, 1H); MS (ESI) *m/z*= 537.2 (MH⁺).

[0696]

화합물 A12:



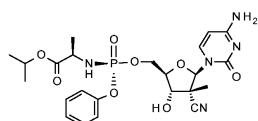
[0698]

-5°C에서 질소 하에 무수 THF (2 mL) 중 화합물 A10 (0.39 mmol)의 용액에 *tert*-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1.0M) (0.82 mmol)를 적가하였다. 백색 혼탁액을 이 온도에서 15분 동안 교반한 다음, 주위 온도로 가온하고, 추가 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF (2 mL) 중에 가용화된 화합물 A12.0 (0.47 mmol)을 적가하였다. DMSO (0.4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 7°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, H₂O로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서 플래쉬 크로마토그래피 [용리액: DCM/MeOH 0 → 4%]에 의해 정제하여 목적 화합물을 68%

수율로 수득하였다.

[0700] MS (ESI) $m/z=806.2$ (MH^+).

[0701] 화합물 901:



[0702] [0703] DCM (10 mL) 중 화합물 A12 (0.27 mmol)의 용액에 TFA (2.67 mmol)를 질소 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 및 정제용 HPLC에 의해 직접 정제하여 목적 화합물을 백색 분말로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 1.15 (d, $J = 3.06\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J = 3.06\text{Hz}$, 3H), 1.25 (brd, 6H), 3.65 (brd, $J = 13.0\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.91 (m, 2H), 4.00 (brd, $J = 7.22\text{Hz}$, 1H), 4.70 (t, $J = 8.30\text{Hz}$, 1H), 4.88 (칠중선, $J = 6.30\text{Hz}$, 1H), 5.28 (brs, 1H), 5.76 (d, $J = 7.52\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.34 (q, $J = 10.30\text{Hz}$, $J = 10.36\text{Hz}$), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.83 (d, $J = 7.57\text{Hz}$, 1H); ^{31}P NMR (DMSO, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.48 (s, 1P); MS (ESI) $m/z=536.2$ (MH^+).

[0704] [0705] 실시예 2

[0706] HCV 레플리콘 검정

[0707] HCV 유전자형 1b 레플리콘 및 루시페라제 리포터 유전자를 보유하는 Huh-7-유래 세포주 (Zluc)를 10% 태아 소혈청, 2 mM 글루타맥스(GlutaMAX), 1% MEM 비필수 아미노산, 100 IU/ml 페니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신 및 0.5 mg/ml 게네티신(Geneticin)® (G418)으로 보충한 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM)에서 성장시켰다. 용량 반응 시험을 위해, 세포를 50 μL 의 부피 중 웰당 7.5×10^3 개 세포로 96-웰 플레이트에 시딩하고, 37°C/5% CO_2 에서 인큐베이션하였다. 약물 용액을 2X 원액으로서 Huh-7 배지 중에 새로이 제조하였다. 이러한 원액으로부터 G418을 함유하지 않는 DMEM 중에 10개의 추가 5배 회석물을 제조하였다. Zluc 세포를 시딩한 지 적어도 3시간 후에, 약물 회석물 50 μL 을 2별의 플레이트에 첨가함으로써 약물 처리를 개시하였다. 약물의 최종 농도는 100 μM 내지 0.0000512 μM 범위였다. 이어서, 세포를 37°C/5% CO_2 에서 인큐베이션하였다. 대안적으로는, 화합물을 2개 농도 (1 μM 및 10 μM)에서 시험하였다. 모든 경우에, Huh-7 (HCV 레플리콘을 보유하지 않는 것)이 음성 대조군의 역할을 하였다. 인큐베이션 72시간 후에, 반딧불이 루시페라제에 의한 5'-플루오로루시페린의 옥시플루오로루시페린으로의 단일-산소화 후에 방출된 광자의 정량화에 의해 HCV 복제의 억제를 측정하였다. 이를 위해, 가볍게 두드려서 배지를 플레이트로부터 제거하였다. 원-글로(ONE-glo) 루시페라제 검정 시약 50 마이크로리터를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 3분 동안 부드럽게 진탕시키고, 빅터(Victor)³ V 1420 다중표지 계수기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 상에서 700 nm 컷오프 필터를 사용하여 1초 판독 시간으로 발광을 측정하였다. 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 및 XL피트 4.1 소프트웨어에 의해 결정되는 결과적인 최적합 방정식으로부터의 용량 반응 곡선으로부터 EC₅₀ 값을 계산하였다. 2개의 고정 농도에서 스크리닝한 경우에는, 결과를 1 μM 및 10 μM 에서의 억제 %로서 표현하였다.

[0708] 세포독성 평가를 위해, Zluc 세포를 본원에 기재된 바와 같은 화합물로 처리하고, 각 웰에 검정 용액 20 μL 을 첨가함으로써 셀타이터-블루(CellTiter-Blue) 세포 생존율 검정 (프로메가(Promega))을 사용하여 세포 생존율을 모니터링하였다. 이어서, 플레이트를 적어도 3시간 동안 37°C/5% CO_2 에서 인큐베이션하였다. 빅터³ V 1420 다중표지 계수기 (퍼킨 엘머)에서 각각 560 및 590 nm의 여기 및 방출 파장을 사용하여 플레이트에서 형광을 검출하고, 마이크로소프트 엑셀 및 XL피트 4.1 소프트웨어를 사용하여 CC₅₀ 값을 결정하였다.

[0709] 하기 표 2에 제시된 화합물을 본원에 기재된 레플리콘 검정에 따라 검정하였다.

표 2 - HCV 레플리콘 활성

화합물 참조번호	HCV 레플리콘		화합물 참조번호	HCV 레플리콘	
	EC ₅₀	CC ₅₀		EC ₅₀	CC ₅₀
화합물 40ii 부분임체이성질체 1	++++	+	화합물 40ii 부분임체이성질체 2	+++	+
화합물 40i 부분임체이성질체 1	+	+	화합물 202i 부분임체이성질체 2	+++	+
화합물 202i 부분임체이성질체 1	++	+	화합물 205i 부분임체이성질체 2	+++	+
화합물 205i 부분임체이성질체 1	++	+	화합물 603a 단일 부분임체이성질체	+++	++
화합물 401 부분임체이성질체 1	++	++	화합물 401 부분임체이성질체 2	+++	++
화합물 425 부분임체이성질체 1	+	++	화합물 425 부분임체이성질체 2	+	++
화합물 502a 부분임체이성질체 1	++	++	화합물 502a 부분임체이성질체 2	+	++
화합물 602b 부분임체이성질체 1	+	++	화합물 602b 부분임체이성질체 2	++	++

[0711]

[0712] EC₅₀은 하기와 같이 제공된다:

[0713] ++++ ≤ 250 nM, 250 nM < +++ ≤ 1 μM, 1 μM < ++ ≤ 10 μM 및 + > 10 μM

[0714] CC₅₀은 하기와 같이 제공된다:

[0715] ++ ≤ 50 μM, + > 50 μM

[0716] 실시예 3

[0717] 대사 검정

[0718]

Huh-7 세포에서의 활성 대사물의 방출에 대한 검정. Huh-7 세포를 각각 24, 48 및 72시간 처리를 위해 6 웰 플레이트에 웰당 80, 40 및 20만개 세포 농도로 1 mL 배양 배지 (글루코스, L-글루타민 및 피루브산나트륨, 10% FBS, 100 IU/mL 페니실린, 100 μg/mL 스트렙토마이신, 2 mM 글루타액스, 1% MEM 비필수 아미노산을 함유하는 DMEM)에 플레이팅하였다. 플레이팅한 세포를 인큐베이터 내 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0719]

다음 날 아침, 시험 화합물을 DMSO 중 원액으로부터 37°C로 미리 가온시킨 신선한 배양 배지 중에 20 μM까지 희석하고, 1 mL의 용액/웰을 세포에 첨가하였다. 웰당 최종 배지 부피는 2.0 mL였고, 웰 중 시험 화합물 농도는 10 μM이었고, 최종 DMSO 농도는 0.1%였다.

[0720]

24, 48 또는 72시간 후에, 배지를 조심스럽게 제거하고, 세포 단층을 웰당 2 mL 빙냉 PBS로 2회 세척하였다. 마지막 세척 후에, 모든 PBS를 조심스럽게 제거하고, 추출 용액 (빙냉 70% 메탄올) 1.0 mL를 첨가하였다. 플레이트를 파라필름, 플라스틱 플레이트 커버, 그리고 다시 파라필름으로 단단히 덮고, 세포내 내용물을 24시간 동안 -20°C에서 추출하였다.

[0721]

24시간 후에, 추출물을 폴리프로필렌 마이크로퓨즈 튜브로 옮기고, 냉각된 센트리바프 농축기 상에서 건조시켰다. 건조 잔류물을 HPLC-등급의 물 250 μL로 재구성하고, 10분 동안 16,000 x g로 원심분리하였다. 상청액의 분취액 (각각 100 μL)을 96 웰 플레이트로 옮기고, 내부 표준물 (4 ng/mL 최종 농도)을 LC-MS/MS 분석을 위한 내부 표준물 (IS)로서 첨가하였다.

[0722]

약어: FHH = 신선한 인간 간세포; Ms = 마우스; MsH = 신선한 마우스 간세포.

[0723]

일차 간세포에서의 활성 대사물의 방출에 대한 검정: 신선한 인간 및 마우스 간세포의 플레이트를 얼음 상에 얻었다. 배지를 제거하고, 간세포 배양 배지 (페니실린-스트렙토마이신, 1% L-글루타민, 1% 인슐린-트랜스페린-셀레늄 및 0.1 μM 텍사메타손으로 보충한 윌리엄 E(William's E) (인비트로젠(Invitrogen)) 또는 토르피도

(Torpedo) 항생제로 보완한 인비트로 GRO(Invitro GRO) HI 배지 (셀시스(Celsis))로 대체하였다. 세포를 37°C에서 인큐베이터 내에 밤새 두어 배양 및 배지에 순응시켰다.

간세포 인큐베이션을 0.5 mL 간세포 배양 배지/웰 (인간에 대한 80만개 세포/웰 및 마우스에 대한 50만개 세포/웰; 12 웰 플레이트, 오버레이 없음, 콜라겐 코트)의 최종 부피로 수행하였다. 밤새 인큐베이션한 세포로부터 배양 배지를 제거하고, DMSO 중 원액으로부터의 시험 화합물 10 μM을 함유하는 37°C로 미리 가온시킨 신선한 배지로 대체하였다 (최종 DMSO 농도는 0.1%였음). 각각 특정한 시점에, 인큐베이션 배지를 제거하고, 세포 단층을 조심스럽게 빙냉 PBS로 2회 세척하였다. 마지막 세척 후에, 모든 PBS를 조심스럽게 제거하고, 추출 용액 (빙냉 70% 메탄올/30% 물) 1.0 mL를 첨가하였다. 세포를 긁어내어 추출 용액 중에 혼탁시키고, 2 mL 폴리프로필렌 마이크로퓨즈 투브로 옮기고, 세포내 내용물을 밤새 -20°C에서 추출하였다.

밤새 처리한 후에, 10분 동안 16,000 x g로 원심분리하여 세포 파편을 제거함으로써 세포 추출물을 준비하였다. 이어서, 냉각된 센트리바프 농축기를 사용하여 남아있는 샘플을 전조시켰다. 전조 추출물을 HPLC-등급의 물 1000 μL로 재구성하고, 10분 동안 16,000 x g로 원심분리하였다. 상청액의 분취액 (각각 100 μL)을 96 웰 플레이트로 옮기고, 내부 표준물 (4 ng/mL 최종 농도)을 LC-MS/MS 분석을 위한 내부 표준물 (IS)로서 첨가하였다.

인큐베이션 시점은 인간 간세포에 대해 6, 24 및 48시간이었고, 마우스 간세포에 대해 1, 4, 8, 12 및 24시간이었다. 결과를 하기 표 4에 제공하였다.

표 4 - Huh-7 세포 및 간세포에서의 활성 대사물의 형성

세포	화합물 40ii 부분입체이성질체 2	화합물 40ii 부분입체이성질체 1	화합물 40ii 부분입체이성질체 1	화합물 40ii 부분입체이성질체 2
Huh-7 TP C_{max} (pmol/mill 세포)	294	123	ND	ND
Huh-7 TP (24 hr)	240	25	ND	ND
Huh-7 TP (48 hr)	294	96	ND	ND
Huh-7 TP (72 hr)	144	123	ND	ND
Huh-7 TP AUC (pmol.hr/mill 세포)	14544	4380	ND	ND
FHH TP AUC (pmol.hr/mill 세포)	4934	ND	ND	ND
FHH TP C_{max} (pmol/mill 세포)	197	ND	ND	ND
FHH TP (6 hr)	197	ND	ND	ND
FHH TP (24 hr)	89	ND	ND	ND
FHH TP (48 hr)	59	ND	ND	ND
MsH AUC (pmol.hr/mill 세포)	1794	ND	4052	1073
MsH C_{max} (pmol/mill 세포)	87		198	89

실시예 4

CD-1 마우스에서의 단일 경구 용량 후 혈장 뉴클레오시드 및 간 트리포스페이트의 약동학

약어: Ms = 마우스; TP = 트리포스페이트.

PEG 200 중 10 mg/kg (용량 부피 5 mL/kg)의 화합물 1의 단일 경구 용량을 9마리의 CD-1 수컷 마우스에 투여하였다. 5마리의 비처리된 동물을 대조 혈장 및 간의 수집에 사용하였다. 투여 후 4, 12 및 24시간의 시점마다 3마리의 동물로부터 시간별 혈장 및 간 샘플을 수집하였다. 간 시편은 모든 동물로부터 절개 직후에 수집하였다. 액체 질소 중에 저장된 동결 겹자를 사용하여 간을 절제 전에 동결시켰다.

[0733]

혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 뉴클레오시드에 대해 분석하였다. 내부 표준물 (IS)은 2'-MeG-D3 또는 티아프리드였다. 단백질 침전 및 추출을 위해, 각각의 혈장 샘플 ($50 \mu\text{L}$)을 아세토니트릴 중 0.2% 포름산 $500 \mu\text{L}$ 및 내부 표준 작업 용액 $20 \mu\text{L}$ 로 처리하였다. 와동 및 원심분리 후에, 샘플 추출물 $500 \mu\text{L}$ 를 새로운 플레이트로 옮기고, $\sim 28^\circ\text{C}$ 에서 N_2 하에 건조시키고, 물 중 0.2% FA $75 \mu\text{L}$ 로 재구성하였다. 아쿠아실(Aquasil) C18 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 중 0.2% 포름산의 구배 시스템을 사용하여 추출물을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이(Turbo Ionspray)® 인터페이스가 구비된 MDS 사이엑스(MDS Sciex) API5000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다. 보정 범위는 마우스 혈장에서 0.500 (LLOQ) 내지 200 ng/mL 였다.

[0734]

간 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 활성 종 뉴클레오시드 트리포스페이트에 대해 분석하였다. 기지 중량의 마우스 간을 $4X$ 부피의 0.95 M 트리클로로아세트산 (TCA)으로 (얼음 상에서) 균질화함으로써 트리포스페이트 수준을 검정하였다. 내부 표준 용액을 균질물에 첨가한 다음, 20% 수산화암모늄 용액으로 중화하고, $500 \mu\text{L}$ 1% 포름산을 첨가하였다. 조직 샘플을 약한 음이온 교환 고체 상 추출 (SPE)에 의해 추출하였다. 추출 후에, 용출액을 질소 하에 증발시킨 다음, 재구성한 후 LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 루나 NH_2 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 (70:30) 중 아세트산암모늄 ($1 \text{ mM} \rightarrow 20 \text{ mM}$ 및 $\text{pH } 8.0 \rightarrow \text{pH } 10.0$)의 구배 시스템을 사용하여 샘플을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 API4000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다.

[0735]

결과를 하기 표 5에 제공하였다.

[0736]

표 4 - 마우스 혈장 및 간 약동학 파라미터

화합물	Ms 혈장 뉴클레오시드 C_{max} ($1 \mu\text{mol/kg}$ 에서의 pmol/mL)	Ms 혈장 뉴클레오시드 AUC ($1 \mu\text{mol/kg}$ 에서의 pmol.hr/mL)	Ms 간 TP C_{max} ($1 \mu\text{mol/kg}$ 에서의 pmol/g)	Ms 간 TP AUC ($1 \mu\text{mol/kg}$ 에서의 pmol.hr/g)
화합물 40ii 부분임체이성질체 1	86	970	71	840
화합물 40ii 부분임체이성질체 2	99	1300	34	560
화합물 40i 부분임체이성질체 1	94	1400	520	6200
화합물 40i 부분임체이성질체 2	64	1000	430	4400
화합물 202i 부분임체이성질체 1	--	1700	--	8400
화합물 202i 부분임체이성질체 2	--	1700	--	7200
화합물 202ii 부분임체이성질체 1	--	--	160	1200
화합물 202ii 부분임체이성질체 2	--	--	84	850
화합물 205i 부분임체이성질체 1	--	1400	--	5600
화합물 205i 부분임체이성질체 2	--	1700	--	6900

[0737]

ND = 결정되지 않음; BLQ = 정량화 한계 미만.

실시예 4A

CD-1 마우스에서의 단일 경구 용량 후 혈장 뉴클레오시드 및 간 트리포스페이트의 약동학

약어: Ms = 마우스; TP = 트리포스페이트.

PEG 200 중 2 mg/kg 및 10 mg/kg (용량 부피 1 mL/kg 및 5 mL/kg)의 시험 화합물의 단일 경구 용량을 9마리의 CD-1 수컷 마우스에 투여하였다. 5마리의 비처리된 동물을 대조 혈장 및 간의 수집에 사용하였다. 투여 후 4, 12 및 24시간의 시점마다 3마리의 동물로부터 시간별 혈장 및 간 샘플을 수집하였다. 간 시편은 모든 동물로부터 절개 직후에 수집하였다. 액체 질소 중에 저장된 동결 겹자를 사용하여 간을 절제 전에 동결시켰다.

혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 뉴클레오시드에 대해 분석하였다. 내부 표준물 (IS)은 2'-MeG-D3 또는 티아프리드였다. 단백질 침전 및 추출을 위해, 각각의 혈장 샘플 ($50 \mu\text{L}$)을 아세토니트릴 중 0.2% 포름산 $500 \mu\text{L}$ 및 내부 표준 작업 용액 $20 \mu\text{L}$ 로 처리하였다. 와동 및 원심분리 후에, 샘플 추출물 $500 \mu\text{L}$ 를 새로운 플레이트

로 끓기고, ~28°C에서 N₂ 하에 건조시키고, 물 중 0.2% FA 75 μL로 재구성하였다. 아쿠아실 C18 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 중 0.2% 포름산의 구배 시스템을 사용하여 추출물을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 MDS 사이엑스 API5000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다. 보정 범위는 마우스 혈장에서 0.500 (LLOQ) 내지 200 ng/mL였다.

[0744] 간 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 활성 종 뉴클레오시드 트리포스페이트에 대해 분석하였다. 기지 중량의 마우스 간을 4X 부피의 0.95 M 트리클로로아세트산 (TCA)으로 (얼음 상에서) 균질화함으로써 트리포스페이트 수준을 검정하였다. 내부 표준 용액을 균질물에 첨가한 다음, 20% 수산화암모늄 용액으로 중화하고, 500 μL 1% 포름산을 첨가하였다. 조직 샘플을 약한 음이온 교환 고체 상 추출 (SPE)에 의해 추출하였다. 추출 후에, 용출액을 질소 하에 증발시킨 다음, 재구성한 후 LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 루나 NH₂ 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 (70:30) 중 아세트산암모늄 (1 mM → 20 mM 및 pH 8.0 → pH 10.0)의 구배 시스템을 사용하여 샘플을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 API4000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다.

[0745] 결과를 하기 표 3에 제공하였다.

표 4A - 마우스 혈장 및 간 약동학 파라미터

세포	화합물 425 부분암체 이성질체 1	화합물 425 부분암체 이성질체 2
Ms 혈장 뉴클레오시드 AUC (2 mg/kg 용량 후의 pmol.hr/mL)	46	26
Ms 간 TP AUC (2 mg/kg 용량 후의 pmol.hr/g)	3900	1900
Ms 혈장 뉴클레오시드 AUC (10 mg/kg 용량 후의 pmol.hr/mL)	130	75
Ms 간 TP AUC (10 mg/kg 용량 후의 pmol.hr/g)	7500	2500

[0747]

[0748] 실시예 4B

[0749] CD-1 마우스에서의 단일 경구 용량 후 혈장 뉴클레오시드 및 간 트리포스페이트의 약동학

[0750] 약어: Ms = 마우스; TP = 트리포스페이트.

[0751] PEG 200 중 10 mg/kg 및/또는 2 mg/kg (용량 부피 5 mL/kg)의 시험 화합물의 단일 경구 용량을 9마리의 CD-1 수컷 마우스에 투여하였다. 5마리의 비처리된 동물을 대조 혈장 및 간의 수집에 사용하였다. 투여 후 4, 12 및 24시간의 시점마다 3마리의 동물로부터 시간별 혈장 및 간 샘플을 수집하였다. 간 시편은 모든 동물로부터 절개 직후에 수집하였다. 액체 질소 중에 저장된 동결 겸자를 사용하여 간을 절제 전에 동결시켰다. 간 샘플만 트리포스페이트 수준에 대해 분석하였다.

[0752] 간 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 활성 종 뉴클레오시드 트리포스페이트에 대해 분석하였다. 기지 중량의 마우스 간을 4X 부피의 물 중 0.95 M 트리클로로아세트산 (TCA)으로 (얼음 상에서) 균질화함으로써 트리포스페이트 수준을 검정하였다. 내부 표준 용액을 균질물에 첨가하고, 혼합하였다. 샘플 균질물을 5분 동안 16.1 krpm으로 원심분리하였다. 상청액을 96 웰 플레이트로 끓기고, LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 루나 NH₂ 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 (70:30) 중 아세트산암모늄 (1 mM → 20 mM 및 pH 8.0 → pH 10.0)의 구배 시스템을 사용하여 샘플을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 API4000 상에서 분석물 특이적 MRM 전이를 사용하여 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다.

[0753] 결과를 하기 표 3에 제공하였다.

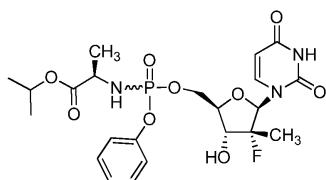
[0754] 표 4B - 마우스 간 약동학 파라미터

세포	화합물 부분입체이성질체 1 602b	화합물 부분입체이성질체 2 602b	화합물 단일 부분입체이성질체 603a	화합물 단일 부분입체이성질체 603b	화합물 부분입체이성질체 1 603b	화합물 부분입체이성질체 2 603b
단일 10 mg/kg 용량 후 Ms 간 TP AUC (1 µmol/kg에서의 pmol·hr/g)	5500	3600	120	110	---	---
단일 2 mg/kg 용량 후 Ms 간 TP AUC (1 µmol/kg에서의 pmol·hr/g)	4100	3200	---	---	---	---

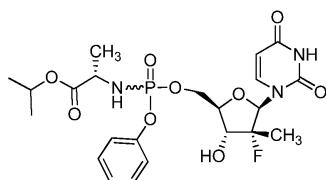
[0755]

[0756] 실시예 4C

[0757] CD-1 마우스에서의 단일 경구 용량 후 혈장 및 간 약동학



(804a)



(804b)

[0758]

약어: Ms = 마우스; 2'-Me-2'-F-U = 2'-메틸-2'-플루오로우리딘; 2'-Me-2'-F-U TP = 2'-메틸-2'-플루오로우리딘 트리포스페이트; 2'-F-2'-Me-G = 2'-플루오로-2'-메틸-구아노신.

PEG 200 중 804a에 대해 10 mg/kg 또는 804b에 대해 25 mg/kg (용량 부피 5 mL/kg)의 시험 화합물의 단일 경구 용량을 9마리의 CD-1 수컷 마우스에 투여하였다. 5마리의 비처리된 동물을 대조 혈장 및 간의 수집에 사용하였다. 투여 후 4, 12 및 24시간의 시점마다 3마리의 동물로부터 시간별 혈장 및 간 샘플을 수집하였다. 간 시편은 모든 동물로부터 절개 직후에 수집하였다. 액체 질소 중에 저장된 동결 겹자를 사용하여 간을 절제 전에 동결시켰다.

[0761]

혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 2'-메틸-2'-플루오로우리딘 (2'-Me-2'-F-U)에 대해 분석하였다. 내부 표준물 (IS)은 D₃-2'-F-2'-Me-G였다. 단백질 침전 및 추출을 위해, 각각의 혈장 샘플 (50 µL)을 아세토니트릴 중 0.2% 포름산 500 µL 및 내부 표준 작업 용액 20 µL로 처리하였다. 와동 및 원심분리 후에, 샘플 추출물 500 µL를 새로운 플레이트로 옮기고, ~28°C에서 N₂ 하에 건조시키고, 물 중 0.2% FA 75 µL로 재구성하였다. 아쿠아실 C18 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 중 0.2% 포름산의 구배 시스템을 사용하여 추출물을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 MDS 사이엑스 API5000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다. 보정 범위는 마우스 혈장에서 0.500 (LLOQ) 내지 200 ng/mL였다. 물 단위에 대한 상응하는 범위는 1.92 내지 769 pmol/mL이다.

[0762]

간 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 2'-메틸-2'-플루오로우리딘 트리포스페이트 (2'-Me-2'-F-U TP)에 대해 분석하였다. 기지 중량의 마우스 간을 4X 부피의 0.95 M 트리클로로아세트산 (TCA)으로 (얼음 상에서) 균질화 함으로써 2'-Me-2'-F-U TP 수준을 검정하였다. 내부 표준 용액을 균질물에 첨가한 다음, 20% 수산화암모늄 용액으로 중화하고, 500 µL 1% 포름산을 첨가하였다. 조직 샘플을 약한 음이온 교환 고체 상 추출 (SPE)에 의해 추출하였다. 추출 후에, 용출액을 질소 하에 증발시킨 다음, 재구성한 후 LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 루나 NH₂ 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 (70:30) 중 아세트산암모늄 (1 mM → 20 mM 및 pH 8.0 → pH 10.0)의 구배 시스템을 사용하여 샘플을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 API4000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다. 보정 범위는 마우스 간 균질물에서 10 내지 10000 pmol/mL (마우스 간의 50 내지 50000 pmol/g)였다.

[0763] 결과를 하기 표 5에 제공하였다.

[0764] 표 4C - 마우스 혈장 및 간 약동학 파라미터

세포	화합물 (804a)		화합물 (804b)	
	Ia (R_p 이성질체)	Ib (S_p 이성질체)	부분입체이성 질체 1 (S_p 이성질체)	부분입체이성 질체 2 (R_p 이성질체)
Ms 혈장 2'-Me-2'-F-U AUC (1 $\mu\text{mol/kg}$ 에 서의 pmol.hr/mL)	480	260	320	320
Ms 간 2'-Me-2'-F-U TP AUC (1 $\mu\text{mol/kg}$ 에 서의 pmol.hr/g)	3200	430	250	310

[0765]

[0766] 실시예 5

[0767] 시노몰구스 원숭이에서의 단일 경구 용량 후 간 트리포스페이트 및 혈장 전구약물 및 뉴클레오시드의 약동학

[0768] 약어: Mo = 원숭이; TP = 트리포스페이트; AUC = 농도 곡선하 면적.

[0769] 각각의 화합물에 대해, PEG 200 중 10 mg/kg (용량 부피 3 mL/kg)의 단일 경구 용량을 시노몰구스 원숭이에 투여하였다. 비처리된 동물을 대조 간의 수집에 사용하였다. 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간째에 화합물 37, 부분입체이성질체 2에 대한 혈장 샘플을 수집하였다. 화합물 37, 부분입체이성질체 2에 대해 투여 후 6, 12 및 24시간의 시점마다, 그리고 화합물 44, 부분입체이성질체 2에 대해 투여 후 6시간째에 3마리의 동물로부터 시간별 간 샘플을 수집하였다. 간 시편은 모든 동물로부터 절개 직후에 수집하였다. 액체 질소 중에 저장된 동결 겹자를 사용하여 간을 절제 전에 동결시켰다.

[0770] 혈장 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 전구약물 및 뉴클레오시드에 대해 분석하였다. 단백질 침전 및 추출을 위해, 각각의 혈장 샘플 (50 μL)을 아세토니트릴 중 0.2% 포름산 500 μL 및 적절한 내부 표준 작업 용액 20 μL 로 처리하였다. 와동 및 원심분리 후에, 샘플 추출물 500 μL 를 새로운 플레이트로 옮기고, $\sim 28^\circ\text{C}$ 에서 N_2 하에 건조시키고, 물 중 0.2% FA 75 μL 로 재구성하였다. 아쿠아실 C18 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 중 0.2% 포름 산의 구배 시스템을 사용하여 추출물을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 MDS 사이엑스 API4000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다.

[0771] 간 샘플을 LC-MS/MS에 의해서 관련 뉴클레오시드 트리포스페이트에 대해 분석하였다. 기지 중량의 간을 4X 부피의 0.95 M 트리클로로아세트산 (TCA)으로 (얼음 상에서) 균질화함으로써 트리포스페이트 수준을 검정하였다. 적절한 내부 표준 용액을 균질물에 첨가한 다음, 20% 수산화암모늄 용액으로 중화하고, 500 μL 1% 포름산을 첨가하였다. 조직 샘플을 약한 음이온 교환 고체 상 추출 (SPE)에 의해 추출하였다. 추출 후에, 용출액을 질소 하에 증발시킨 다음, 재구성한 후 LC-MS/MS 시스템 상에 주입하였다. 루나 NH_2 칼럼 상에서 물 및 아세토니트릴 (70:30) 중 아세트산암모늄 ($1 \text{ mM} \rightarrow 20 \text{ mM}$ 및 $\text{pH } 10.0 \rightarrow \text{pH } 8.0$)의 구배 시스템을 사용하여 샘플을 크로마토그래피하였다. 터보 이온스프레이® 인터페이스가 구비된 API4000 상에서 양이온 모드의 텐덤 질량 분광측정법에 의해 분석물을 검출하고 정량화하였다. 결과를 하기 표 5에 제공하였다.

[0772] 표 5 - 시노몰구스 원숭이의 혈장에서의 전구약물 및 뉴클레오시드, 및 간에서의 트리포스페이트의 약동학

화합물	화합물 37 부분일체이성질체 2	화합물 40ii 부분일체이성질체 2	화합물 40i 부분일체이성질체 1
용량 (mg/kg)	10	10	10
8-광-정규화 파라미터 ^a			
혈장 전구약물			
C _{max} (pmol/mL)	840	ND ^b	
T _{max} (hr)	4	ND	
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/mL)	4000	ND	
혈장 뉴클레오시드			
C _{max} (pmol/mL)	51	ND	
T _{max} (hr)	4	ND	
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/mL)	650	ND	
간에서의 뉴클레오시드 트리포스페이트			
C ₆ (pmol/g)	1500	120	270
C _{max} (pmol/g)	1700	ND	
T _{max} (hr)	12	ND	
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/g)	29000	ND	

[0773]

[0774] ^aC_{max}, C₆ 및 AUC₀₋₂₄ 데이터는 1 μmol/kg 용량으로 정규화됨[0775] ^bND = 결정되지 않음

[0776] 실시예 6

[0777] 카텝신 A (CatA) 및/또는 카르복실에스테라제 1 (CES1)에 의한 D-알라닌 전구약물의 가수분해

[0778] 서론

HCV NS5B RNA-의존성 RNA 폴리머라제는 바이러스 생활 주기에 필수적이고, 따라서 항바이러스 요법에 대한 표적이다. NS5B의 활성 부위는 HCV의 6개 유전자형 중에 잘 보존되어 있고, 따라서 뉴클레오시(티)드 유사체는 범-유전자형적으로 작용할 수 있다. 또한, 뉴클레오티드 억제제는 전형적으로 직접 작용하는 항바이러스제의 다른 부류에 대해 교차-내성이 아니고, HCV의 비-뉴클레오시드, 프로테아제 및 비-구조적 단백질 5A (NS5A) 억제제와 비교하여 내성에 대한 보다 높은 장벽을 가질 수 있으며, 이는 조합 HCV 항바이러스 요법에서 이 부류의 HCV 항바이러스제를 유용하게 만든다.

[0780] 뉴클레오시드 유사체는 전형적으로 내인성 뉴클레오시드의 경쟁적 억제제이고, 복제 동안 신생 HCV RNA 쇄로의 혼입 시에 쇄 종결을 통하여 작용할 수 있다 (Eldrup, et al. 2004, Structure-Activity Relationship of Purine Ribonucleosides for Inhibition of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. J. Med. Chem. 47: 2283-2295). 그러나, 세포 진입 시에 뉴클레오시드 유사체는 먼저 활성 트리포스페이트 종으로 인산화되어야 한다 (Gardelli, et al 2009, Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection. J. Med. Chem. 52:5394-5407; Stein and Moore, 2001, Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians. Pharmacotherapy 21:11-34; Tomassini, et al 2005, Inhibitory effect of 2'-substituted nucleosides on hepatitis C virus replication correlates with metabolic properties in replicon cells. Antimicrob. Agents Chemother. 49:2050-2058; Murakami, et al 2007, Mechanism of activation of β-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase. Antimicrob. Agents Chemother. 51:503-509). 제1 세대 뉴클레오시드 억제제에 대한 장벽은 세포 키나제에 의한 뉴클레오시드의 뉴클레오티드 모노포스페이트 (NMP)로의 혼한 비효율적 전환되었다 (Gardelli, et al 2009, Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection. J. Med. Chem. 52:5394-5407; Stein and Moore, 2001, Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians. Pharmacotherapy 21:11-34; Murakami, et al 2007, Mechanism of activation of β-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase. Antimicrob. Agents Chemother. 51:503-509).

[0781] 제2 세대 뉴클레오시드 유사체는, 뉴클레오시드를 모노포스페이트 전구약물로서 전달함으로써 활성 종으로의 속도-제한 NMP 전환을 우회하는, 간-표적화 뉴클레오티드 전구약물로서 설계되었다. GS-7977과 같이, Z4 및 Z2는 2' 개질된 UTP 대사물을 통한 HCV NS5B RNA-의존성 RNA 폴리머라제의 억제에 의해 작용하는 피리미딘 뉴클레오

티드 전구약물이다.

[0782] 뉴클레오티드 유사체의 세포내 대사 (동화작용)는 그의 항바이러스 활성에 중요하다. 뉴클레오티드 전구약물의 대사에서의 제1 단계는 세포 효소에 의한 전구약물 모이어티의 제거이고, 이어서 모 뉴클레오시(티)드 유사체의 생물학적 활성 대사물인 5'-트리포스페이트 형태로의 순차적 인산화를 위한 숙주 세포 키나제에 의한 뉴클레오시드 모노포스페이트 유사체의 활성화이다. 전구약물 모이어티의 제거는 종종 다양한 세포 효소의 순차적 또는 독립적 작용을 포함한다.

[0783] 생체내 Z4 및 Z2는 약물 대사물의 높은 간:혈장 비로, 효과적으로 간-표적화되는 것으로 보인다. 전구약물 둘다 마우스 및 원숭이의 간에서 트리포스페이트 (TP) 대사물로 용이하게 전환되어 GS-7977보다 많은 TP를 생성한다. Z4 및 Z2의 TP 유도체는 서브마이크로몰의 IC₅₀ 값으로 시험관내 야생형 HCV NS5B 효소를 선택적으로 억제 한다. 그러나, 유전자형 1b HCV 레플리콘-보유 인간 간세포암 세포주 (Huh-7)에서 시험한 경우, Z4 및 Z2는 매우 불활성이었고, 레플리콘 복제를 억제하는데 실패하였다 (EC₅₀ >50 μM). Z4 및 Z2의 시험관내 항바이러스 불활성은 Huh-7 레플리콘 세포의 전구약물 모이어티 대사 불능을 반영하는 것으로 여겨진다.

[0784] GS-7977 활성화의 제1 단계는 카텝신 A (CatA) 및/또는 카르복실에스테라제 1 (CES1)에 의한 카르복실 에스테르의 가수분해를 포함한다 (Saboulard et al, 2009, Characterization of the Activation Pathway of Phosphoramidate Triester Prodrugs of Stavudine and Zidovudine. Molecular Pharmacology. 56:693-704; Murakami et al, 2010, Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977, JBC, 285(45):34337-34347; Sofia et al, 2010, Discovery of PSI-35366, a novel purine nucleotide prodrug for the treatment of hepatitis C virus. J Med Chem. 53:7202-7218). CES1은 Huh-7 레플리콘 세포에서 과소발현 되는 것으로 보고되어있기 때문에, CatA는 이러한 세포에서 GS-7977을 가수분해하는 주 효소인 것으로 보인다 (Murakami et al, 2010, Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977, JBC, 285(45):34337-34347).

방법

[0786] 본 실시예에서, CatA 및 CES1을 사용한 2종의 D-ala-맥기간(McGuigan) 전구약물 Z2 (2'-C1, 2'-MeUMP, 부분임체이성질체 R_P) 및 Z4 (2'-F, 2'-MeUTP, 부분임체이성질체 R_P)의 가수분해를 L-ala-맥기간 전구약물 Y1 (2'-MeUTP, S_P 임체이성질체), GS-7977 (X1, 부분임체이성질체 S_P) 및 PSI-7976 (X2, 부분임체이성질체 R_P)의 활성화와 비교하였다.

[0787] CatA, 카텝신 L (CatL) 및 CES1은 알 앤 디 시스템즈(R & D Systems) (미네소타주 미네아폴리스)로부터 구입하였다. 효소적 가수분해 반응 전에, 제조업체의 지침서에 따라 CatA를 활성화시켰다. 간략하게, CatA (0.05 μg/ μL)를 30분 동안 37°C에서 5 mM DTT를 함유하는 25 mM MES pH 6.0 중에서 CatL (0.005 μg/ μL)과 함께 인큐베이션하였다. CatL 특이적 억제제 E64 (10 μM)를 첨가함으로써 반응을 중지시켰다.

[0788] CatA 검정은 37°C에서 수행하였다. 반응 혼합물을 25 mM MES 완충제 pH 6.0, 100 mM NaCl, 4 mM DTT 및 100 μM의 화합물을 함유하였다. 활성화된 CatA 효소를 0.005 μg/ μL의 최종 농도로 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 인큐베이션 0.5분, 3시간 및 18시간 후에 100-μL 분취액을 취하였다. 샘플을 동등 부피의 빙냉 메탄올과 혼합함으로써 반응을 중지시키고, 분석용 HPLC 상에 로딩하였다.

[0789] CES1 검정은 50 mM 트리스/HCl 완충제 pH 7.5 및 100 μM의 화합물을 함유하는 반응 혼합물 중 37°C에서 수행하였다. CES1을 0.01 μg/mL의 최종 농도로 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 인큐베이션 0.5분, 3시간 및 21시간 후에 100 μL 분취액을 취하였고, HPLC 분석 전에 빙냉 메탄올 100 μL과 혼합함으로써 반응을 중지시켰다.

[0790] 5 μ C-18, 4.6 x 250mm 폐노메넥스® 콜럼버스(Columbus) 칼럼 (폐노메넥스, 미국 캘리포니아주)을 사용하여 HPLC에 의해 샘플을 분석하였다. 이동상은 완충제 A (5 mM 테트라부틸암모늄 디히드로겐 포스페이트를 함유하는 25mM 인산칼륨 pH 6.3) 및 완충제 B (100% 메탄올)로 구성되었다. HPLC 구배 조건을 표 6에 나타내었다.

[0791] 표 6

시간(분)	% A	% B	유량 (mL/분)
0	100	0	1
15	70	30	1
30	50	50	1
65	50	50	1
70	95	5	1

[0792]

[0793] 결과

[0794]

표 7에 나타낸 바와 같이, CatA 및 CES1 둘 다는 GS-7977 및 그의 부분입체이성질체 PSI-7076을 가수분해하였다. 그러나, CatA는 GS-7977 (S_p 배위)을 그의 R_p 부분입체이성질체보다 10배 더 효율적으로 절단한 반면, CES1은 R_p 부분입체이성질체 PSI-7976을 우선적으로 가수분해하였다. 이러한 결과는 문헌 (Murakami, et al 2010, Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977, JBC, 285(45):34337-34347)과 우수하게 일치한다.

[0795]

표 7

화합물	참조 번호	S_p / R_p	EC_{50} , (μM)	Huh-7 pmol*hr/ 10^6 세포 AUC_{0-72}	잔 TP pmol*hr/g	CatA	CES1
GS-7977 L-Ala- 2'F,2'MeUTP	X1	S_p	0.25	63555	250	100% @ 18h	12%/3h; 15%/21h
PSI-7976 L-Ala- 2'F,2'MeUTP	X2	R_p	2.08	6527	310	10% @18h	56%/3h; 94%/21h
L-Ala- 2'MeUTP	Y1	S_p	0.17	63740	420	100 @ 3h	시험되지 않음
D-Ala- 2'Cl,2'MeUTP	Z1	S_p	7		4400	0%	4.5% @ 21h
	Z2	R_p	5.9;14;47	436.9	6200	0%	23% @ 3h; 49% @ 21h
D-Ala- 2'F,2'MeUTP	Z3	S_p	17		430	0%	0%
	Z4	R_p	>50	720.4	3200	0%	10% @ 3h; 26% @ 21h

[0796]

대조적으로, CatA는 시험된 D-Ala-전구약물 중 어느 것도 가수분해하지 못했다. 그러나, Z2 및 Z4 둘 다 CES1에 의해 프로세싱되었다.

[0798]

Huh-7 레플리콘-보유 세포는 CES1을 거의 또는 전혀 발현하지 않는 것으로 밝혀졌기 때문에, CatA가 이러한 세포 내에서 GS-7977을 가수분해하는 주 효소이다 (Murakami et al, 2010, Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977, JBC, 285(45):34337-34347). CatA의 D-Ala-전구약물 Z2 및 Z4 활성화 불능은 Huh-7 레플리콘-보유 세포에서의 이들 화합물의 비활성을 설명할 수 있는데, 이는 시험관내 활성의 결여가 Huh-7 레플리콘 세포에서의 활성 TP 모이어티의 낮은 생성을 반영하는 것으로 여겨지기 때문이다.

[0799]

생체내에서, 간에서의 CES1의 높은 촉매 효율과 결합된 높은 발현 및 다른 간 효소의 가능한 관여는 Z2 및 Z4의 그의 상응하는 트리포스페이트 대사물로의 효율적 전환을 유발하는 것으로 보인다.

[0800]

본 명세서에 인용된 모든 공개, 특히 및 특허 출원은 각각의 개별 공개, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 청구 대상이 다양한 실시양태로 기재되어 있지만, 당업자는 그의 취지에서 벗어나지 않는 한 다양한 변형, 치환, 생략 및 변경이 수행될 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 청구 대상의 범위는 단지 그의 등가물을 포함한 하기 특허청구범위에 의해서만

제한되는 것으로 의도된다.